

P20670.P03

09/763617  
Rec'd PCT/PTO 02 MAR 2001

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant :K. WANNER et al.

Serial No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

Filed :September 3, 1999

PCT/EP99/06486

For :GABA UPTAKE INHIBITORS HAVING A PYRROLIDINE STRUCTURE

**CLAIM OF PRIORITY**

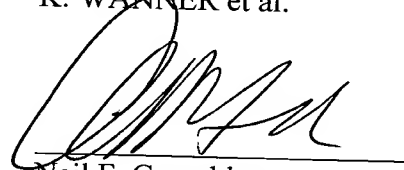
Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon German Application No. 198 40 611.8, filed September 5, 1998. The International Bureau already should have sent a certified copy of the German application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
K. WANNER et al.



Neil F. Greenblum  
Reg. No. 28,394

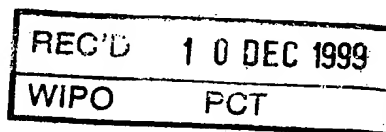
*File No. 33,094*

March 2, 2001  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1941 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191



PCT/EP 99/06486  
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

09/763612



EP 99/6486

EJHV

## Bescheinigung

Herr Professor Dr. Klaus W a n n e r in München/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"GABA-uptake-Inhibitoren mit Pyrrolidinstruktur"

am 5. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 18. Oktober 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 40 611.8

Jerofsky

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft GABA-uptake-Inhibitoren mit Pyrrolidinstruktur. Weiter betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS), bei denen GABA-uptake-Inhibitoren eine Rolle spielen, zum Beispiel von Epilepsie und Chorea Huntington.

Epilepsie stellt mit heute weltweit circa 50 Millionen betroffenen Patienten immer noch eine der häufigsten Erkrankungen des Gehirns dar. Aufgrund der großen Verschiedenartigkeit der Anfallsformen und eines bisher immer noch fehlenden ätiologischen Verständnisses beschränken sich die Therapieansätze bis heute auf eine Kontrolle der Symptome, wie zum Beispiel der Unterdrückung der Krampfanfälle.

Die Anfänge einer modernen Therapie gehen auf die Mitte des vergangenen Jahrhunderts zurück, wo anorganische Bromide zur Behandlung von Epileptikern vorgeschlagen wurden. Erst 1912 wurde die antikonvulsive Wirkung von Phenobarbital entdeckt. Bald darauf wurde das erste Hydantoinderivat als Antiepileptikum eingesetzt. Das 1938 eingeführte Phenytoin, ein Hydantoinderivat, befindet sich ebenso wie Phenobarbital noch heute im Handel und wird bei Grand Mal, einer primär generalisierten Anfallsform der Epilepsie, angewendet.

Ende der 60er Jahre wurde die Liste der Antiepileptika um die Gruppe der Benzodiazepine erweitert. Als Beispiele seien hier das Diazepam und das Clonazepam genannt.

Die Wirkprinzipien der einzelnen Vertreter sind dabei höchst unterschiedlich. Es stellte sich aber heraus, dass ein Hauptansatzpunkt die durch  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) vermittelte Hemmung der Erregungsübertragung im ZNS darstellt.

14.12.1999

Nach fast einem Jahrhundert rein empirischer Entwicklung der Antiepileptika ergaben sich erst in den letzten zwei Jahrzehnten, als man begann, die molekularbiologischen Zusammenhänge zu verstehen, Methoden zur zielgerichteten Entwicklung von Antiepileptika.

In den 50er Jahren wurde die Entdeckung von GABA im Gehirn von Säugetieren und Menschen beschrieben, ohne dass man jedoch schon deren Funktion verstand. Zu dieser Zeit wurde erstmals angenommen, dass GABA im ZNS möglicherweise inhibitorische Funktionen ausübt. 1971 gelang es schließlich, das Vorkommen von GABA-Rezeptoren nachzuweisen. Heute differenziert man GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, wobei mittlerweile bekannt ist, dass der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor ein Ionenkanalprotein ist, das sich aus verschiedenen Untereinheiten zusammensetzt.

Bereits 1968 wurde ein hochaffines GABA-Transportsystem in Rattencortex-schnitten entdeckt, welches für die Wiederaufnahme (uptake) von in den synaptischen Spalt freigesetztem Neurotransmitter und damit für die Beendigung des Neurotransmittersignals sorgt. Die Isolierung eines solchen GABA-Transportproteins gelang erstmals 1978.

Nach neueren Untersuchungen kommen GABA-uptake-Proteine mit 0.1 % der Membranproteine relativ häufig im Nervensystem vor. Inzwischen konnten vier verschiedene Vertreter von Neurotransmitter-Transportproteinen durch Klonierung und heterologe Expressierung nachgewiesen werden.

Der erste Vertreter dieser Familie, dessen Klonierung ausgehend von cDNA gelang, wurde als GAT-1 bezeichnet. Dieses Protein ist zugleich der erste Neurotransmitter-transporter, der erfolgreich kloniert und exprimiert wurde. Bereits kurze Zeit später erfolgte die Klonierung von humanem GAT-1.

1992 wurden zwei weitere Transportproteine identifiziert, die als GAT-2 und GAT-3 bezeichnet wurden. Von diesen konnte das GAT-3 Protein auch kloniert und exprimiert werden. GAT-2 dürfte im Gehirn von Säugetieren eine eher untergeordnete Rolle spielen. Es findet sich lediglich in der weichen Hirnhaut, sowie in der Leber. Neuronal konnte es bisher nicht nachgewiesen werden.

11.11.11

Bei den vierten Vertreter aus der Familie der uptake-Proteine handelt es sich um ein gemeinsames Transportsystem für Betain und GABA, das unter anderem in der Niere vorkommt und als BGT-1 bezeichnet wurde.

Bereits 1975 wurde bei Untersuchungen mit Nipecotinsäure, Guvacin und Arecaidin, Wirkstoffen aus der Bethelnuss (*Areca catechu*) die inhibierende Wirkung von Nipecotinsäure und Guvacin auf die Wiederaufnahme von GABA entdeckt. Mit den Kenntnissen über die Zusammenhänge bei der GABAergen Neurotransmission ergaben sich neue Strategien in der Therapie der Epilepsie. So ist es zum Beispiel möglich, die neuronale GABA-Transmission durch direkte GABA-Mimetika zu verstärken.

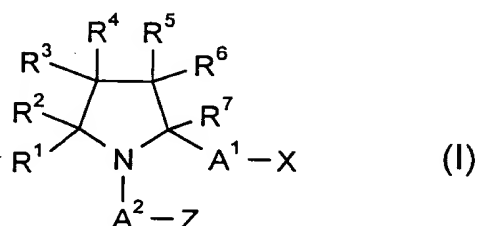
GABA selbst ist hierfür nicht geeignet, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Ein Problem der direkten GABA-Mimetika ist, dass sich durch diese eine Toleranz ausbilden kann. Auch verstärken sie die GABAerge Neurotransmission in einer unspezifischen Weise ganz allgemein in den GABAergen Synapsen und nicht nur dort, wo Signale ankommen. Dabei stellen diejenigen Wirkmechanismen einen besonders sinnvollen Therapieansatz dar, die die GABAerge Neurotransmission nur bei Ausschüttung des Transmitters verstärken. Dies kann einerseits durch eine Hemmung des Abbaus des Transmitters und andererseits durch eine Hemmung seiner Wiederaufnahme erreicht werden. Die Entwicklung entsprechender Hemmstoffe für die GABA-Wiederaufnahme hatte ihren Ausgangspunkt bei den bereits erwähnten Verbindungen Nipecotinsäure und Guvacin. Diese können jedoch ähnlich wie GABA die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nur sehr schlecht überwinden.

Inzwischen wurden einige Verbindungen in der Literatur beschrieben, die ZNS-gängig sind und zugleich eine beträchtliche Affinität gegenüber GABA-uptake-Proteinen aufweisen. Diese Verbindungen besitzen aber bisher alle nur eine hohe GAT-1-Selektivität, während Verbindungen, die GAT-3-selektiv sind, auch heute noch im wesentlichen fehlen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war somit ganz allgemein die Bereitstellung neuer GABA-uptake-Hemmstoffe und insbesondere die Bereitstellung von GABA-uptake-Inhibitoren mit hoher Selektivität gegenüber GAT-3 (oder zumindest hoher Affinität gegenüber GAT-1).

11.10.11.99

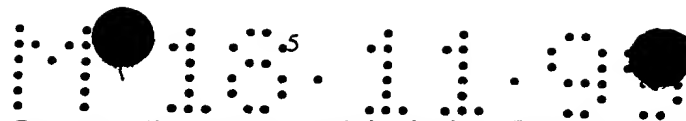
Die obige Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

$R^1$  bis  $R^7$  unabhängig ausgewählt sind aus H, gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl und  $C_{2-6}$ -Alkynyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Heteroaryl, OH, Halogen (insbesondere F und Cl), CN,  $OR^{12}$ ,  $SR^{12}$ ,  $COR^{12}$ ,  $COOR^{12}$ ,  $SOR^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ , wobei  $R^{13}$  und  $R^{14}$  unabhängig aus H und  $C_{1-3}$ -Alkyl ausgewählt sind und  $R^{12}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht; jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung eines 3- bis 6-gliedrigen Ringsystems, das auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, kombiniert sein können;  $R^1$  und  $R^2$  und/oder  $R^3$  und  $R^4$  und/oder  $R^5$  und  $R^6$  durch eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe oder =O ersetzt sein können; und jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$ , die sich an benachbarten C-Atomen befinden, durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können;

$R^1$  für  $(-CR^8R^9-)_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $C_{3-6}$ -Cycloalkylen oder eine Kombination dieser Gruppierungen steht, wobei  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halogen, OH,  $OR^{12}$  und  $NR^{13}R^{14}$  ausgewählt sind und für  $n \geq 2$   $R^8$  und  $R^9$  in jeder Gruppierung verschieden sein können und jeweils zwei Gruppen aus  $R^8$  und  $R^9$  an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können und sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen  $CR^8R^9$  eine Gruppierung -O- oder -CO- befinden kann; und wobei eines von  $R^8$  und  $R^9$  mit einem von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und  $n = 0, 1, 2, 3$  oder 4 ist;



X für COOM oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen in COOM umgewandelt werden kann, steht, wobei M H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation darstellt;

A<sup>2</sup> für  $(-CR^{10}R^{11})_m$  steht, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig ausgewählt sind aus H, C<sub>1-2</sub>-Alkyl und Halogen; wobei für  $m \geq 2$  die Gruppen R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> in jeder Gruppierung verschieden sein können, sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen eine Gruppierung —O- oder -S- befinden kann und jeweils zwei Gruppen aus R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können; und wobei eines von R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> mit einem von R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und m 1,2,3, oder 4 ist;

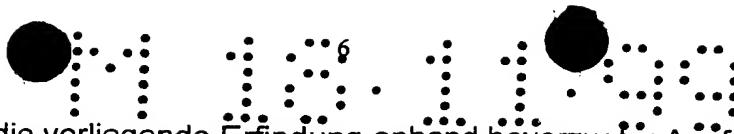
Z ausgewählt ist aus Y<sub>3</sub>CO, Y<sub>2</sub>C=CR<sup>15</sup> und Y<sub>2</sub>C=N-O, wobei R<sup>15</sup> für H, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Halogen steht und die Gruppen Y unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes C<sub>6-12</sub>-Aryl oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>2-5</sub>-Heteroaryl mit bis zu drei aus N, O und S ausgewählten Heteroatomen darstellen, und die Gruppen Y durch eine kovalente Bindung oder durch Gruppierungen, ausgewählt aus -O-, -S-, -NH-, -O-, -CH=CH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, zwischen Atomen, die unterschiedlichen Gruppen Y angehören, verbunden sein können;

sowie die einzelnen Stereoisomere dieser Verbindungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten.

Die vorliegende Erfindung ist auch auf die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten, bei denen die Verstärkung der GABAergen Neurotransmission vorteilhaft ist, insbesondere von Epilepsie, Chorea Huntington und verwandten Störungen des ZNS gerichtet. Auch als Antikonvulsiva, Sedativa, Anxiolytika und Antidepressiva können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Erfolg eingesetzt werden.





Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand bevorzugter Ausführungsformen derselben näher erläutert.

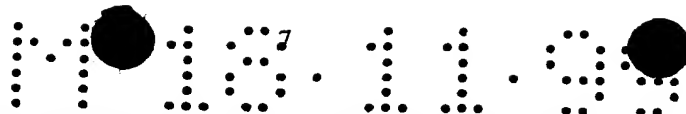
Bedeutungen der Reste  $R^1$  bis  $R^7$ :

Der Ausdruck „gegebenenfalls substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl und  $C_{2-6}$ -Alkynyl“ soll Gruppen repräsentieren, die unsubstituiert sind oder (bevorzugt einen oder zwei) Substituenten tragen, die insbesondere ausgewählt sind aus OH, Halogen (insbesondere F, Cl, Br und besonders bevorzugt F), CN,  $NO_2$  und  $OR^{12}$ . Bei den Substituenten kann es sich aber auch (und zusätzlich) um (gegebenenfalls substituierte) Aryl- oder Heteroarylreste (wie im folgenden näher definiert) handeln. Als konkrete Beispiele für die soeben diskutierten Reste  $R^1$  bis  $R^7$  können Methyl, Ethyl, Propyl,  $CF_3$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OH$ , Benzyl und Phenethyl genannt werden.

„Gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl“ schließt Arylgruppen mit vorzugsweise 6 bis 12 C-Atomen und Heteroarylreste mit 5 bis 12 Ringgliedern, von denen bis zu drei Heteroatome sein können (im allgemeinen ausgewählt aus N, O und S), ein. Diese Aryl- oder Heteroarylreste können unsubstituiert oder (mit vorzugsweise einem bis drei Substituenten) substituiert sein. Bevorzugte Beispiele für derartige Substituenten sind  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{2-4}$ -Alkenyl, OH, Halogen (insbesondere F, Cl, Br), CN,  $NO_2$ ,  $OR^{12}$  und  $NR^{13}R^{14}$ . Als konkrete Beispiele können in diesem Zusammenhang Phenyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyridinyl, Pyranyl und entsprechende Reste genannt werden, die einem bis drei (vorzugsweise einen) Substituenten aus der Gruppe Methyl, Ethyl,  $CF_3$ , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, CN,  $NH_2$ , Dimethylamino und Diethylamino tragen.

Wenn es sich bei  $R^1$  bis  $R^7$  um Halogen handelt, ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt Fluor. Bevorzugt handelt es sich bei  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^7$  nicht um Halogen,  $OR^{12}$ ,  $SR^{12}$  und  $NR^{13}R^{14}$ , da in diesen Fällen die Möglichkeit einer Enamin-Bildung besteht.

Beim Rest  $R^{12}$  handelt es sich bevorzugt um  $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere um Methyl und Ethyl.  $R^{13}$  und  $R^{14}$  sind vorzugsweise identisch und stehen bevorzugt für Methyl und

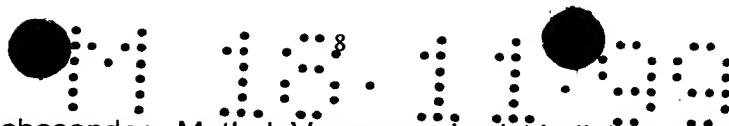


Ethyl.  $R^{13}$  und  $R^{14}$  können jedoch auch eine Alkylengruppe bilden, was z.B. einen Pyrrolidiny- oder Piperidinyrest zur Folge hätte.

In besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind  $R^1$  bis  $R^6$  unabhängig ausgewählt aus H, gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-3}$ -Alkyl, Halogen, OH, CN, gegebenenfalls substituiertem Phenyl und gegebenenfalls substituiertem Heteroaryl mit fünf bis zehn Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen, und insbesondere aus Wasserstoff,  $C_{1-3}$ -Alkyl und Phenyl.  $R^7$  steht bevorzugt für H. Ganz allgemein ist es bevorzugt, wenn nicht mehr als zwei und insbesondere nicht mehr als ein Rest aus  $R^1$  bis  $R^7$  von H verschieden ist. Von besonderem Vorteil kann es sein, wenn  $R^1$  bis  $R^7$  alle Wasserstoff bedeuten.

Jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$  können auch unter Bildung eines 3- bis 6-gliedrigen Ring-systems (bevorzugt eines 5- oder 6-gliedrigen Ringsystems), das auch ein oder mehrere (vorzugsweise ein oder zwei) Heteroatome enthalten kann, kombiniert sein. Bei den Heteroatomen handelt es sich bevorzugt um O, N oder S. Weiter können  $R^1$  und  $R^2$  und / oder  $R^3$  und  $R^4$  und / oder  $R^5$  und  $R^6$  durch eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe oder Oxo (=O) ersetzt sein. Bevorzugt ist, falls überhaupt, nur eine derartige Alkyliden- oder Oxogruppe am Ring anwesend. Die an der Alkylidengruppe gegebenenfalls vorhandenen Substituenten (vorzugsweise ein bis drei) sind bevorzugt diejenigen, die oben als Beispiele für Substituenten an Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyresten  $R^1$  bis  $R^7$  angegeben wurden. Schließlich können jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$ , die sich an benachbarten C-Atomen befinden, auch durch eine C-C-Bindung ersetzt sein. Dies führt zu der Anwesenheit von Doppel- bzw. Dreifachbindungen im Ringsystem. In diesem Zusammenhang bevorzugt ist eine Doppelbindung zwischen der 3- und 4-Stellung des Pyrrolidingerüsts. Auch eine Pyrrol-Struktur verdient in diesem Zusammenhang Erwähnung.

Wenn  $A^1$  für eine Kombination aus  $(-CR^8R^9)_n$  und (gegebenenfalls substituiertem)  $C_{3-6}$ -Cycloalkylen steht, soll dies bedeuten, dass  $A^1$  insbesondere Alkylen-Cycloalkylen, Cycloalkylen-Alkylen und Alkylen-Cycloalkylen-Alkylen darstellen kann. Bevorzugt steht  $A^1$  für  $(-CR^8R^9)_n$ . Hinsichtlich der möglichen Bedeutungen von  $R^8$  und  $R^9$  kann auf die entsprechenden Erläuterungen im Zusammenhang mit den Gruppen  $R^1$  bis  $R^7$  oben verwiesen werden. Besonders bevorzugte Bedeutungen von  $R^8$  und  $R^9$  sind



H und C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl. Vorzugsweise ist lediglich eines von R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> von H verschieden und besonders bevorzugt stellen beide Wasserstoff dar. n weist insbesondere den Wert 0, 1 oder 2 auf, wobei 1 oder 2 bevorzugt wird. Im letztgenannten Fall sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Derivate der Essig- bzw. Propionsäure (für R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> = H). Diese sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

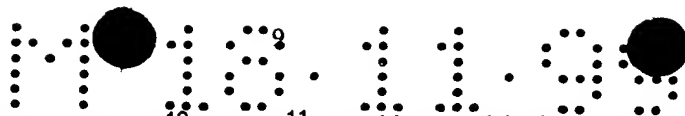
Wenn A<sup>1</sup> für gegebenenfalls substituiertes C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylen steht oder dieses umfasst, sind bevorzugte Beispiele für die Cycloalkylengruppe Cyclopropylen, Cyclopentylen und Cyclohexylen. Gegebenenfalls anwesende Substituenten sind bevorzugt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen (z. B. F oder Cl) und OH ausgewählt.

Vorzugsweise trägt der Cycloalkylenrest jedoch keine Substituenten.

Wenn A<sup>1</sup> für (-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub> steht oder dieses umfasst, können für n ≥ 2 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> sowohl untereinander als auch in jeder Gruppierung CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> verschieden sein. Weiter können in diesem Fall jeweils zwei Gruppen aus R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein (was z. B. zu einem Derivat der Acrylsäure führen kann) und es kann sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> eine Gruppierung -O- oder -CO- befinden, wenngleich dies nicht bevorzugt ist. Schließlich kann eines von R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> (vorzugsweise an einem direkt an den Ring gebundenen Kohlenstoffatom befindlich) mit einem von R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> (bevorzugt R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup>) unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein. Diese Ringstruktur kann gesättigt oder ungesättigt sein und auch ein oder mehrere Heteroatome, vorzugsweise aus O, N und S ausgewählt, enthalten.

In der allgemeinen Formel (I) steht X für COOM oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen in COOM umgewandelt werden kann. Unter den letztgenannten Gruppen befinden sich beispielsweise Ester, Nitril und Salze. Bevorzugt steht M für Wasserstoff sowie entsprechende Kationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie Ammonium. H und Na werden als Bedeutungen für M noch mehr bevorzugt, wobei die am meisten bevorzugte Bedeutung für M Wasserstoff ist.

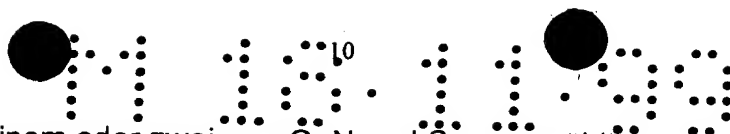
A<sup>2</sup> in der obigen allgemeinen Formel (I) steht für (-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-)<sub>m</sub>, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> vorzugsweise H, Methyl, Ethyl und Halogen (insbesondere F oder Cl) bedeuten. Vor-



zugsweise ist lediglich eines von  $R^{10}$  und  $R^{11}$  von H verschieden und besonders bevorzugt stehen  $R^{10}$  und  $R^{11}$  beide für Wasserstoff. Wenn  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  Halogen darstellen, sollte sich das Halogen nicht an dem dem N-Atom benachbarten C-Atom befinden (Gefahr der Enamin- oder Iminiumionbildung). m hat vorzugsweise den Wert 2 oder 3, wobei 2 besonders bevorzugt wird. Wenn  $m \geq 2$  können die Gruppen  $R^{10}$  und  $R^{11}$  sowohl untereinander als auch in jeder Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$  verschieden sein. Insbesondere für  $m > 2$  können zwei benachbarte Gruppierungen  $CR^{10}R^{11}$  durch eine Gruppierung -O- oder -S- getrennt sein und jeweils zwei Gruppen aus  $R^{10}$  und  $R^{11}$  an benachbarten C-Atomen können durch eine C-C-Bindung ersetzt sein, was zu einer Doppel- (oder Dreifach-)Bindung führt. Auch in diesen Fällen sollte das dem N-Atom benachbarte C-Atom frei von Strukturelementen sein, die in einer Enamin- bzw. Iminiumionstruktur resultieren (können). Schließlich kann eines von  $R^{10}$  und  $R^{11}$  (vorzugsweise an dem Kohlenstoffatom befindlich, das an N gebunden ist) mit einem von  $R^1$  bis  $R^9$  (vorzugsweise mit einem von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$ ) unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein, wobei diese Ringstruktur gesättigt oder ungesättigt sein kann und auch ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S, zusätzlich zu dem Ring-Stickstoffatom enthalten kann.

Wenn Z für  $Y_3CO$  steht, sind die Gruppen Y vorzugsweise identisch. Weiter sind bevorzugte Bedeutungen für Y gegebenenfalls substituiertes Phenyl sowie gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furanyl und Pyrrolyl. Besonders bevorzugt ist gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Wenn Substituenten vorhanden sind, übersteigt deren Zahl bevorzugt 3 und insbesondere 2 nicht, wobei (nur) ein Substituent noch bevorzugter ist. Bevorzugte Substituenten sind aus  $C_{1-3}$ -Alkoxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Halogen, OH,  $NO_2$ , CN und  $NR^{13}R^{14}$  ausgewählt. Konkrete Beispiele für derartige Substituenten sind Methoxy, Ethoxy, Methyl, Ethyl, F, Cl,  $NH_2$ , Dimethylamino und Diethylamino. Ein besonders bevorzugter Substituent ist  $C_{1-3}$ -Alkoxy, insbesondere Methoxy. Im Falle eines Phenylrings befindet sich diese Gruppierung bevorzugt in der 2- und/oder 4-Stellung, noch bevorzugter in der 4-Stellung.

Wenn Z für  $Y_2C=CR^{15}$  steht, sind die beiden Gruppen Y ebenfalls vorzugsweise identisch. Weiter sind bevorzugte Bedeutungen für Y in diesem Fall gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl mit 5 oder 6



Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen. Hinsichtlich der gegebenenfalls anwesenden Substituenten kann auf die obigen Ausführungen hinsichtlich der Gruppen Y verwiesen werden. Wenn Y für Phenyl steht, trägt der Phenylring vorzugsweise keine Substituenten. Wenn Y für Heteroaryl steht, handelt es sich bei Y bevorzugt um gegebenenfalls substituiertes Thienyl, insbesondere um 3-Methyl-2-thienyl.

$R^{15}$  steht bevorzugt für H oder Methyl, noch bevorzugter für H.

Wenn Z für  $Y_2C=N-O$  steht, sind die beiden Gruppen Y vorzugsweise ebenfalls identisch. Hinsichtlich der bevorzugten Bedeutungen für Y kann auf die obigen Ausführungen hinsichtlich der bevorzugten Gruppen Y für die anderen Bedeutungen von Z Bezug genommen werden.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen die verschiedenen Gruppen insbesondere die folgenden Bedeutungen auf:

$R^1$  bis  $R^7$ : Wasserstoff;

$A^1$ :  $-CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-$ , ebenso wie  $-CH=CH-$ ;

X:  $COOH$ ;

$A^2$ :  $-CH_2CH_2-$ ;

Z:  $(C_6H_5)_2C=CH-$ ,  $(3\text{-Methyl-2-thienyl})_2C=CH-$  und  $(4\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4)_3CO-$ .

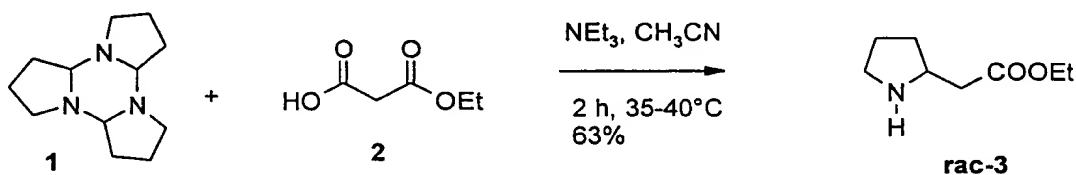
Die vorliegende Erfindung schließt auch die einzelnen Isomere (Enantiomere, Diastereomere, gegebenenfalls cis/trans-Isomere) der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein. Hierzu ist darauf hinzuweisen, dass unabhängig von der Bedeutung der einzelnen Reste in der allgemeinen Formel das  $R^7$  und  $A^1$ -X tragende Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum ist, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zumindest als Enantiomere vorliegen. Die vorliegende Erfindung soll sowohl die einzelnen Enantiomeren als auch Razemate dieser Verbindungen einschließen.

11.11.11

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine bemerkenswert hohe Selektivität gegenüber GAT-3 und/oder GAT-1 auf und können demgemäß zur Behandlung von Krankheitszuständen eingesetzt werden, in denen diese Transportproteine eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang sind insbesondere Epilepsie und Chorea Huntington zu erwähnen.

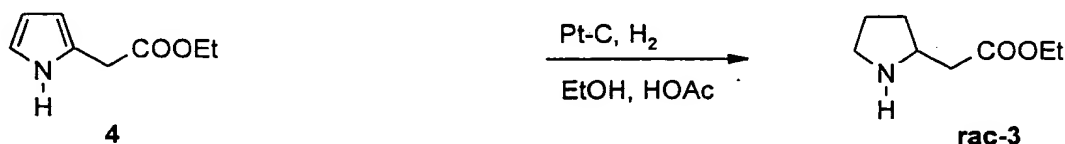
Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Vorstufen derselben können nach herkömmlichen, in der Literatur beschriebenen Verfahren oder in Analogie zu derartigen Verfahren hergestellt werden. Einige dieser Verfahren sollen im folgenden kurz dargestellt werden. Einzelne Isomere (Enantiomere) können neben einer üblichen Trennung (z. B. durch Razematspaltung) auch über Verfahren hergestellt werden, die sich chiraler Auxiliaren bei der Herstellung bedienen. Beispiele für derartige Verfahren werden ebenfalls im folgenden kurz skizziert.

#### Reaktionsschema 1

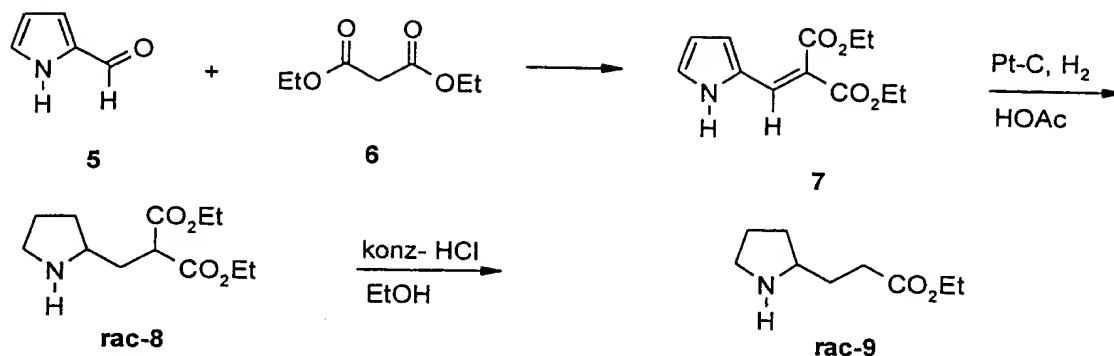


Die Synthese von **rac-3** erfolgt durch Reaktion von **1** mit Malonsäuremonoethylester (**2**) nach der Vorschrift von H. Fukawa et al., *Chem. Letters*, **1982**, 231-232.

Verbindung **rac-3** ist außerdem durch katalytische Hydrierung von **4** mit Pt-C als Katalysator nach folgender Vorschrift zugänglich: Clemo, Melrose, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 424.

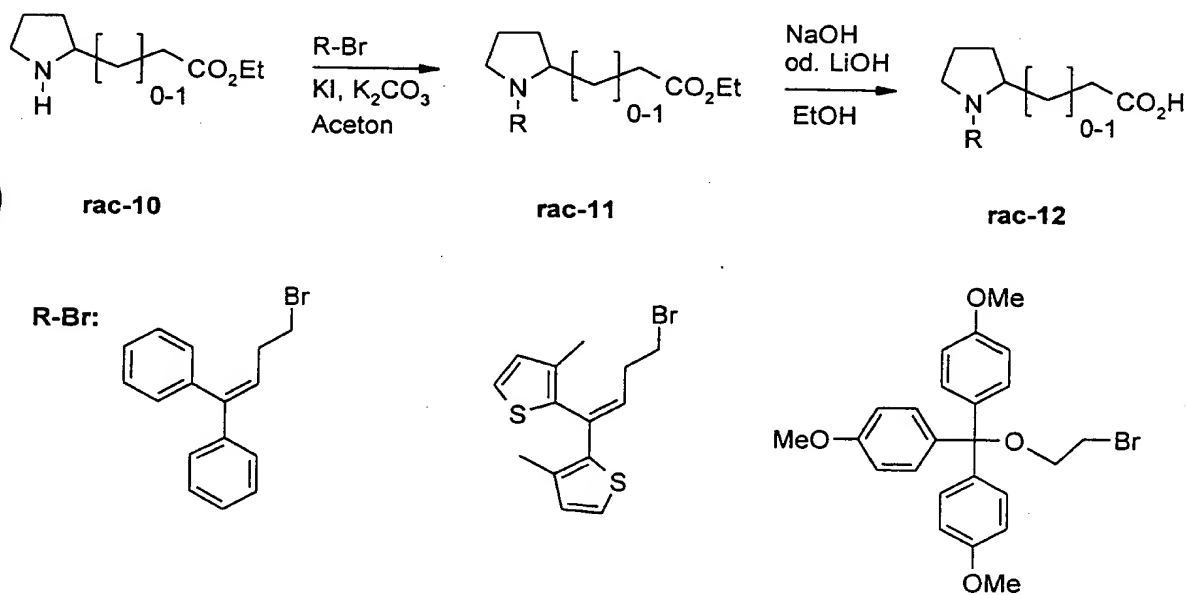


### Reaktionsschema 2



Die Verbindung **rac-9** kann ausgehend von Pyrrol-2-carbaldehyd **5** nach dem in Reaktionsschema 2 gezeigten dreistufigen Verfahren synthetisiert werden. Das Kondensationsprodukt **7** wird durch Reaktion von **5** mit **6** nach der Vorschrift von Ch. Robinson, L. J. Wiseman, J. Leonhard, C. D. Slater, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4103-4112 erhalten. Anschließende katalytische Hydrierung, Esterhydrolyse und Decarboxylierung nach der Vorschrift von Clemo et al., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1140 führt zu **rac-9**.

### Reaktionsschema 3



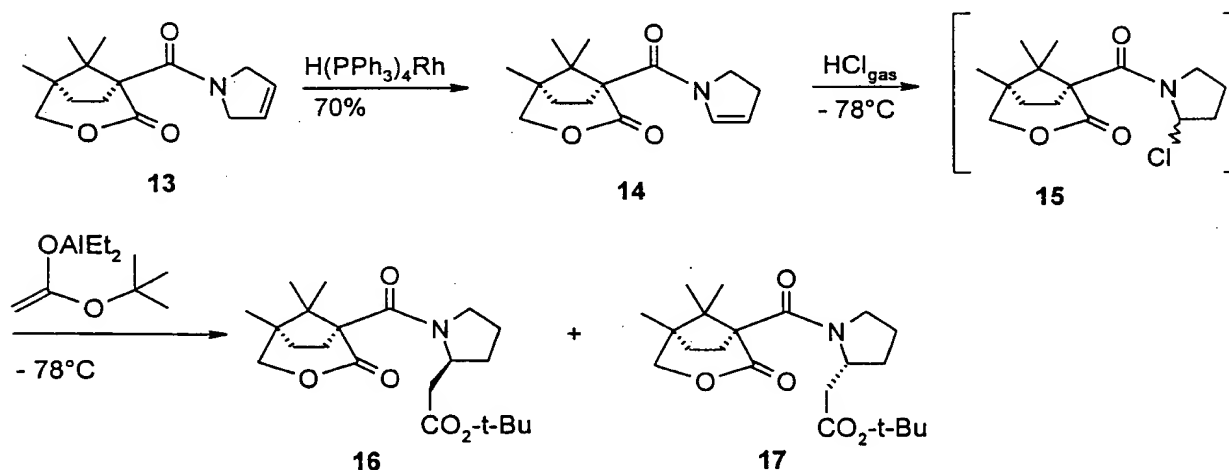
Die N-substituierten Aminosäuren **rac-12** können in Analogie zu bekannten Verfahren ausgehend von den Aminosäureestern **rac-10** durch Alkylierung mit einem geeigneten Elektrophil und anschließende Esterhydrolyse synthetisiert werden: K. E. Andersen et al., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1716-1725. T.G. M. Dhar et al., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2334-2342.

## Darstellung der enantiomerenreinen Verbindungen

- A) Zur Darstellung der enantiomerenreinen Verbindungen können z.B. die Razemate der Aminosäureester **rac-11** nach bekannten Verfahren unter Verwendung chiraler enantiomerenreiner Säuren in ihre Enantiomere gespalten werden. Hydrolyse der so erhaltenen enantiomerenreinen Ester **11** nach den bereits bei den Razematen beschriebenen Verfahren führt zu den enantiomerenreinen Aminosäuren **12**.
- B) Erfindungsgemäße Verbindungen können zudem nach speziellen Verfahren in enantiomerenreiner Form dargestellt werden. Die Reaktionen der folgenden Reaktionsschemata **4** bis **8** werden unten in den Ausführungsbeispielen näher erläutert.

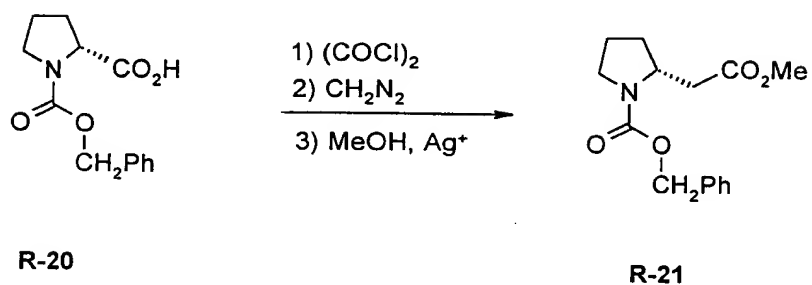
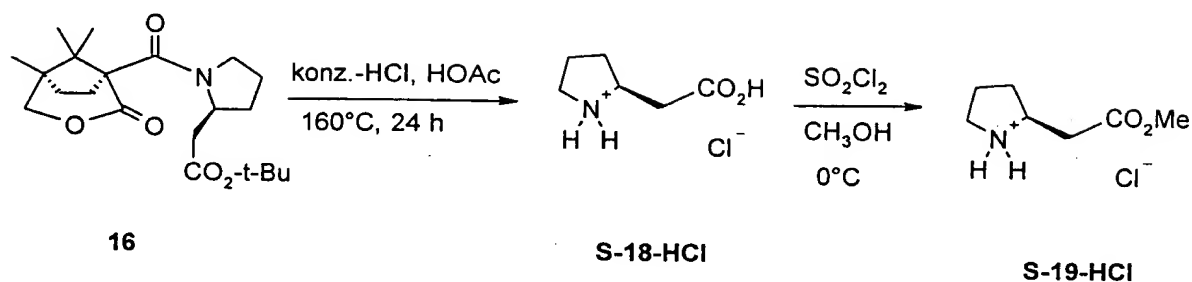
### Pyrrolidin-2-yllessigsäure-Grundkörper

#### Reaktionsschema 4

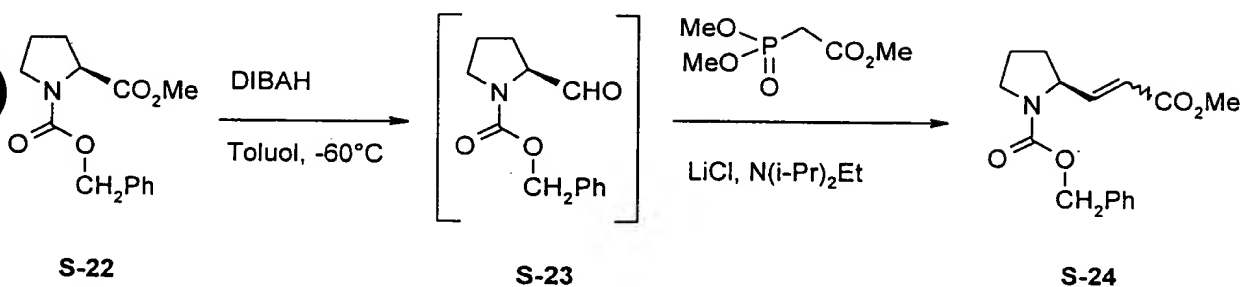




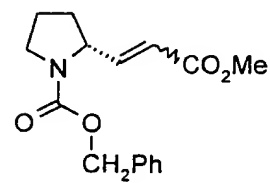
# Reaktionsschema 5



## Pyrrolidin-2-ylpropansäure-Grundkörper Reaktionsschema 6

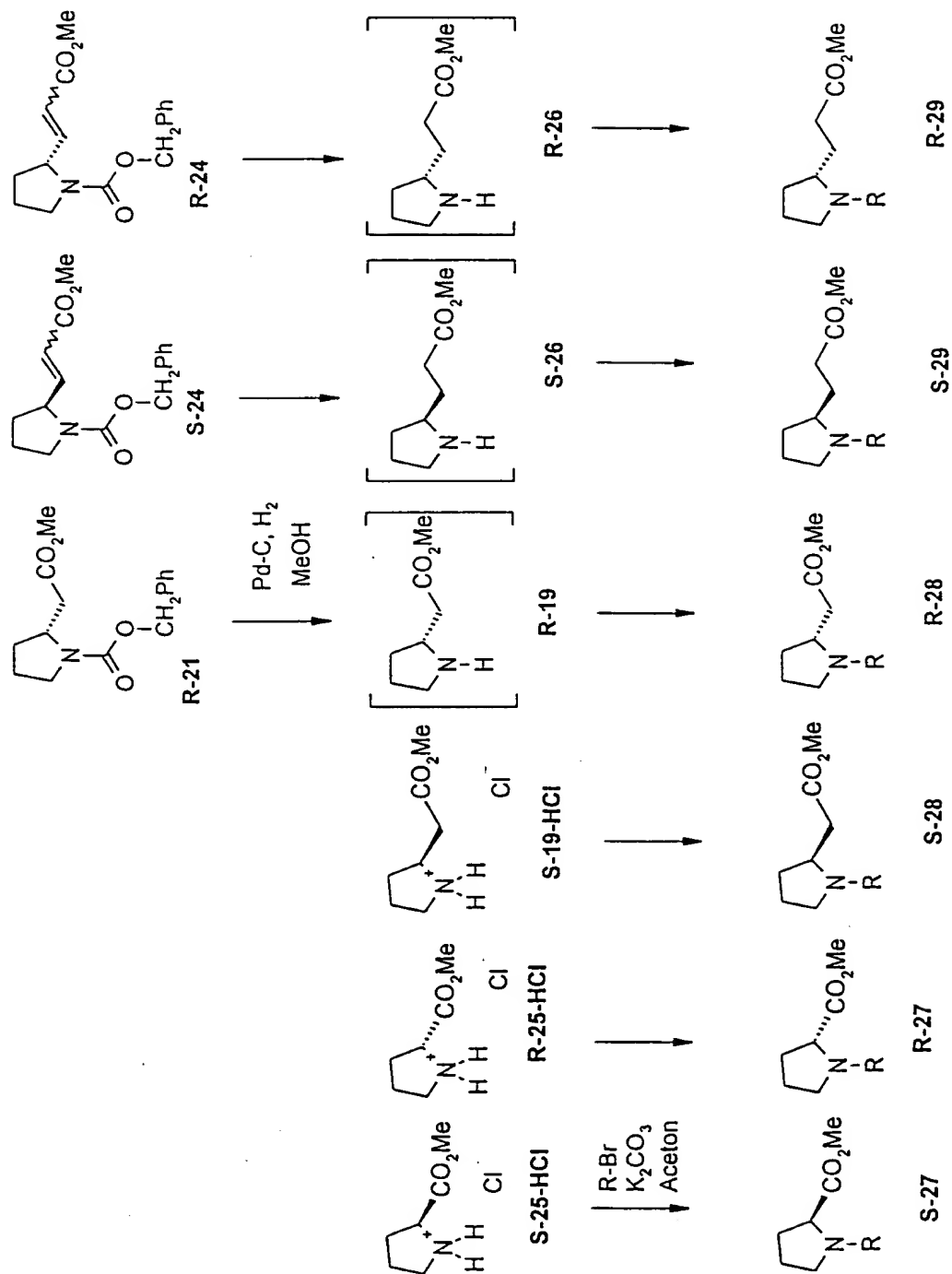


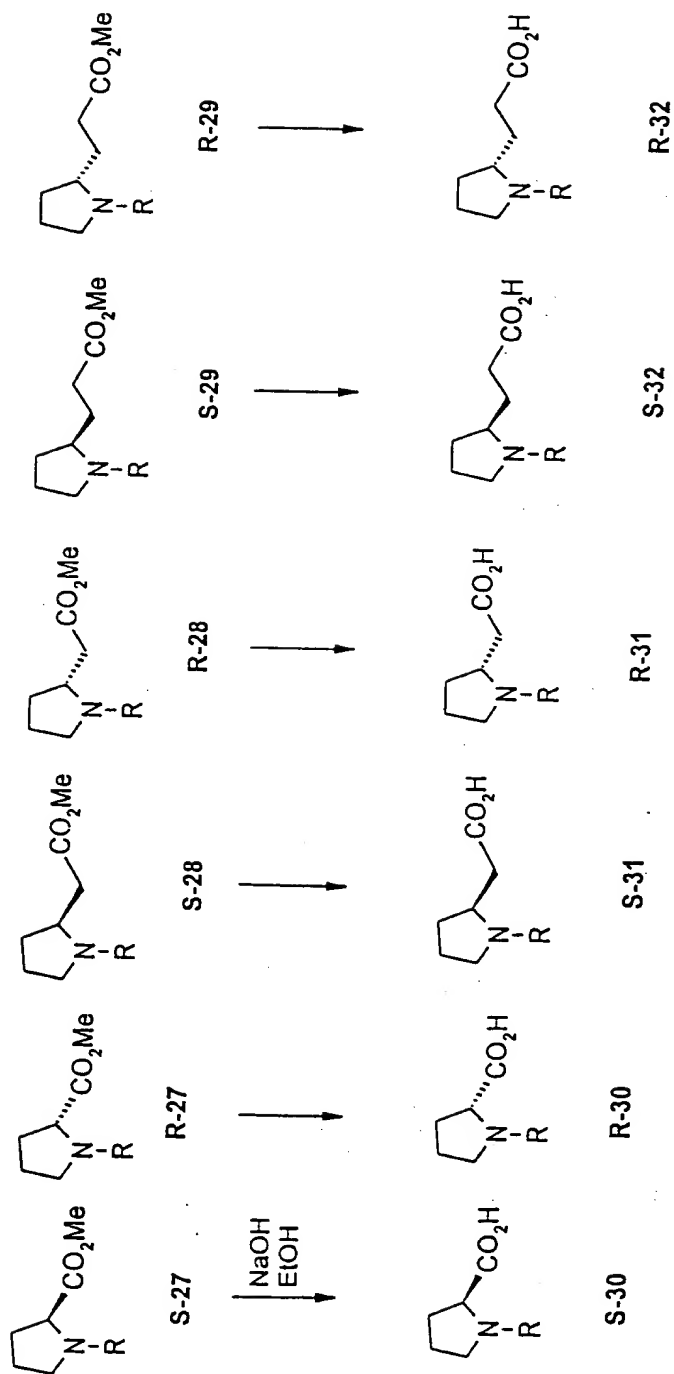
Darstellung durch spiegelbildliche  
Reaktionssequenz analog zu oben



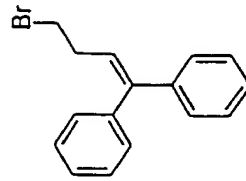
R-24

Reaktionsschema 7

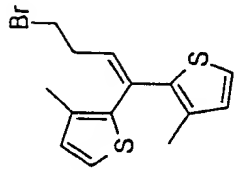




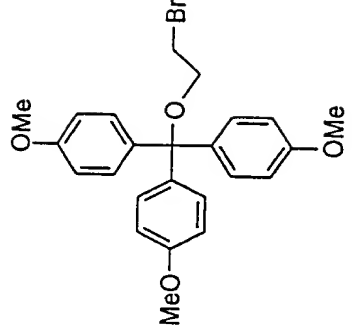
R-Br: a



b

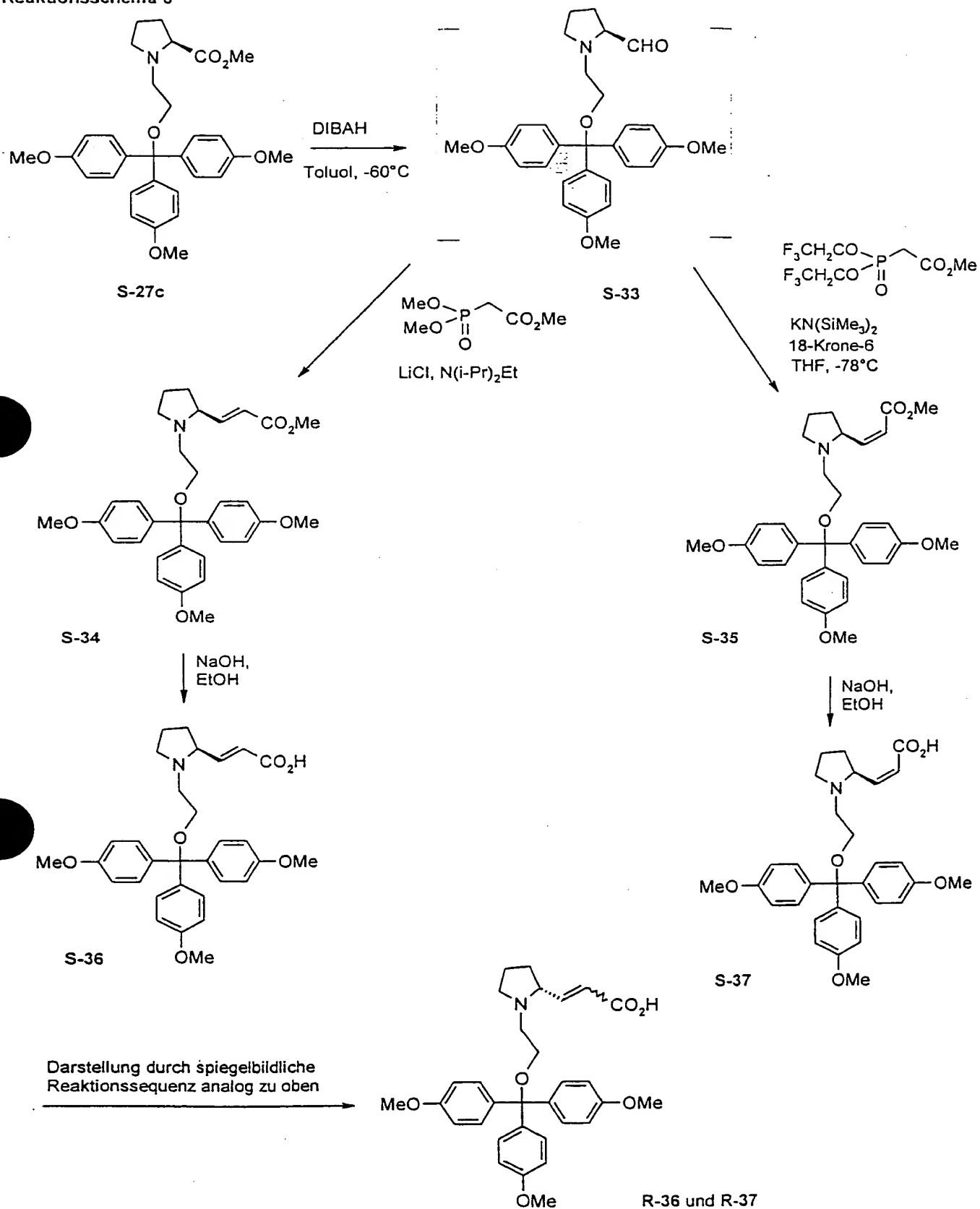


c



M 18. 11. 99

Reaktionsschema 8



## Beispiele

### Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen

Schmelzpunkte: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Nr. 512). Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Optische Drehungen: Polarimeter 241 MC (Fa. Perkin Elmer).

IR-Spektren: FT-IR Spektrometer 1600 und Paragon 1000 (Fa. Perkin Elmer). Die Aufnahme der Spektren erfolgte als KBr-Preßling bzw. als Film zwischen NaCl-Platten.

NMR-Spektren: JNMR-GX 400 (Fa. Jeol, 400 MHz), TMS als interner Standard. Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.5 Hz angegeben. Die Nachbearbeitung der Spektren erfolgte mit NUTS, 2D Version 4.35, Acorn NMR, 1994.

Massenspektren: Mass Spectrometer 5989 A mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett Packard).

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck). Die Detektion erfolgte im UV (254 nm) oder durch Verwendung eines Cer-(IV)-Ammoniummolybdat-Tauchreagenzes (5 %  $(\text{NH}_4)_x\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  und 0.2 %  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ , gelöst in 5 % wäßriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Die Detektion erfolgte durch anschließendes Erhitzen.

Säulenchromatographie (SC): Flash-Chromatographie <sup>[113]</sup> auf Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 - 0.063 mm, Fa. Merck).

Analytische HPLC: Chromatographie Pumpen L-6200 Intelligent-Pump und L-6000 (Fa. Merck-Hitachi), UV-VIS Detektoren L-4000 und L-7400 (242 bzw. 254 nm, Fa. Merck-Hitachi), Integratoren D-7500 und D-2500 (Fa. Merck-Hitachi), Säulen: Kartuschensystem LiChroCart® (Fa. Merck):

- A) LiChrospher® Si 60 (5 µm, 250 × 4 mm mit Vorsäule 4 × 4 mm)
- B) LiChrosorb® Si 60 (5 µm, 250 × 4 mm mit Vorsäule 4 × 4 mm).

Präparative HPLC: Chromatographie Pumpe L-6000 (Fa. Merck-Hitachi), UV-VIS Detektor L-4000 (242 bzw. 254 nm, Fa. Merck-Hitachi), Integrator D-2000 (Fa. Merck-Hitachi), Säule: Hibar Fertigsäule RT (Fa. Merck) LiChrosorb® Si 60 (7 µm, 250 × 25 mm).

Reagenzien und Lösungsmittel: Alle Reagenzien waren von handelsüblicher Qualität. Für die Reaktionen wurden getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet. Für

chromatographische Zwecke wurden destillierte, für die HPLC zusätzlich entgaste Lösungsmittel verwendet.

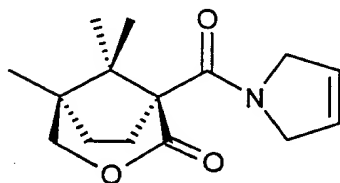
Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben in ausgeheizten Glasgeräten unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Bei der Beschreibung der Versuche wurden folgende Abkürzungen verwendet:

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0.]un-7-decen
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Ether	Diethylether
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
i. Vak.	im Vakuum

## Herstellungsbeispiel 1

(1*S*,5*R*)-1-(2,5-Dihydropyrrol-1-ylcarbonyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (13)

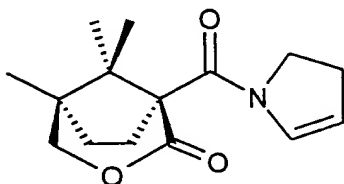


13

3.79 g (14.4 mmol) (1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on-1-carbonsäure wurden in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und mit 1.78 g (14.5 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Anschließend wurde unter starkem Rühren DMF (10 Tropfen) zugegeben und der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde der Kolben eine Stunde mit einem Stickstoffstrom gespült, um HCl zu entfernen. Nach Abkühlung der Lösung auf 0 °C erfolgte Zugabe von 3.54 g (2.5 eq.) Triethylamin, sowie von 1 g (14.4 mmol) 3-Pyrrolin. Daraufhin wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 12 h gerührt. Anschließend wurde mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mehrmals mit 0.5 N HCl gewaschen, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) und Umkristallisation aus Petrolether / Ethylacetat (7/3) ergab 3.254 g (86%) farblose Kristalle; Schmp.: 108 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +97.9$  (c = 0.65, CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 0 °C): δ = 0.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.86-1.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.27 (dt, *J* = 11.0/5.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.43 (ddd, *J* = 13.9/11.0/5.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.15 (dd, *J* = 11.3/2.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.12-4.18 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.23 (ddd, *J* = 13.9/4.4/2.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.39 (ddd, *J* = 13.9/5.1/2.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.56 (ddd, *J* = 16.9/5.1/2.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 5.75 (ddd, *J* = 6.6/4.4/2.2 Hz, 1 H, HC=), 5.85 (ddd, *J* = 6.6/4.4/2.2 Hz, 1 H, HC=).

## Herstellungsbeispiel 2

(1*S*,5*R*)-1-(2,3-Dihydropyrrol-1-ylcarbonyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]  
octan-2-on (14)



14

Eine Mischung aus 1.0 g 13 (3.8 mmol) und 15 mg Hydridotetrakis(triphenylphosphin)rhodium gelöst in 4 ml abs. Xylol wurde 44 h bei 140 °C in einem verschlossenen Druckrohr gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert, eingeeengt, säulenchromatographisch (Petrolether / Ethylacetat / Ethyldimethylamin = 80/20/1) gereinigt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 700 mg (70%); farblose Kristalle; Schmp.: 105 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +46.3$  (c = 0.68, CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>5</sub>]Nitrobenzol, 130 °C): δ = 0.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.80-2.00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.18-2.33 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45-2.70 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.89-3.96 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.19 (dd, *J* = 11.0/2.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 5.11-5.20 (m, 1 H, NCH=CH), 6.71-6.79 (m, 1 H, NCH=).

## Herstellungsbeispiel 3

### (a) Elektrophile α-Amidoalkylierung, allgemeine Arbeitsvorschrift

Bei –85 °C wurde über einen Zeitraum von 20 min HCl-Gas in wasserfreies CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml je 0.1 mmol 14) eingeleitet. Unter starkem Rühren wurde daraufhin langsam Enamid 14, gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml je 0.1 mmol) zugetropft. Dabei wurde die Einleitung von gasförmigem HCl nicht unterbrochen und weitere 10 - 20 min fortgeführt. Anschließend wurde überschüssiges HCl-Gas 1 h am Hochvakuum bei –78 ° entfernt. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde daraufhin tropfenweise mit einer Lösung des jeweiligen metallorganischen Reagenzes versetzt. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit erfolgte bei –78 ° Hydrolyse (H<sub>2</sub>O). Nach Trennung der

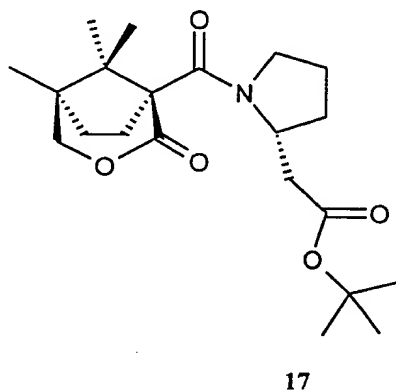
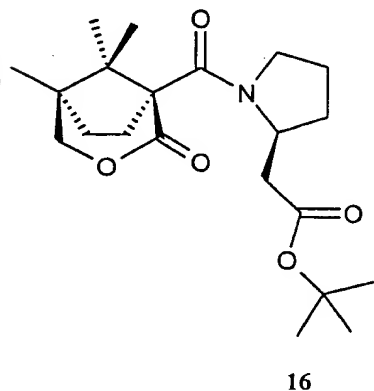


Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Der gewonnene Rückstand wurde wie angegeben weiterbehandelt.

**(b) Herstellung von**

**(1,1-Dimethylethyl)-{(2S)-N-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-yl-carbonyl]pyrrolidin-2-yl}acetat (16) und**

**(1,1-Dimethylethyl)-{(2R)-N-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-yl-carbonyl]pyrrolidin-2-yl}acetat (17)**



**Darstellung des Reagenzes:**

Einer Lösung von 315  $\mu\text{l}$  (2.4 mmol) Diisopropylamin in 2.4 ml wasserfreiem THF wurden bei -78 °C 1.5 ml (2.4 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 30 min Rühren erfolgte die Zugabe von 320  $\mu\text{l}$  (2.4 mmol) *tert*-Butylacetat. Es wurde weitere 40 min gerührt und dabei bis auf -30 °C erwärmt. Danach wurden 2.4 ml (2.4 mmol) Diethylaluminiumchloridlsg. (1 M in Hexan) zugegeben und abermals 20 min gerührt. Es wurde die gesamte Menge des Reagenzes eingesetzt.

Elektrophile  $\alpha$ -Amidoalkylierung, allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.158 g (0.6 mmol) **14**, 6.6 ml (= 4 eq.) metallorganisches Reagenz (s.o.), 16 h, -78 °C. SC (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) lieferte 203 mg (89.1 %) **16** und **17** als Diastereomerengemisch. HPLC-Analytik (Säule B; Heptan / Ethylacetat = 80/20; 1.5 ml/min): **16**:  $t_{\text{ret}}$  = 16.1 min, 81.2%; **17**:  $t_{\text{ret}}$  = 20.4 min, 18.8%.

Die Trennung erfolgte durch präparative HPLC (*n*-Heptan / Ethylacetat = 82/18; 13.5 ml/min; 16:  $t_{\text{ret}} = 33.8$  min; 17:  $t_{\text{ret}} = 43.6$  min).

16: Ausbeute: 154 mg (67.6 %); farblose Kristalle, Schmp.: 135 °C. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.2$

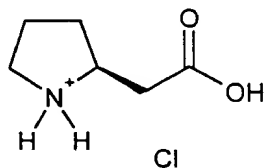
( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 0.88$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.63-1.69 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.74-1.96 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.14-2.24 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.31-2.43 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.85 (dd,  $J = 15.5/3.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.21 (td,  $J = 9.5/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.72 (ddd,  $J = 9.5/7.3/2.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.12 (dd,  $J = 11.0/2.2$  Hz, 1 H  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.42 (qd,  $J = 8.1/3.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCHC}$ ).

17: Ausbeute: 36 mg (15.8 %); farblose Kristalle, Schmp.: 89 °C. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.6$

( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}_5]\text{Nitrobenzol}$ , 140 °C):  $\delta = 0.88$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.82-2.06 (m, 6 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.26 (ddd,  $J = 15.0/10.0/5.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.35 (dd,  $J = 15.6/9.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.61-2.72 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.18 (dd,  $J = 15.6/3.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.43-3.50 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.62 (dt,  $J = 10.6/6.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.92 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.17 (dd,  $J = 11.1/2.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.60-4.67 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ).

#### Herstellungsbeispiel 4

##### (S)-2-Pyrrolidinessigsäure (S-18-HCl)



S-18-HCl

325 mg (0.87 mmol) 16 wurden in 4 ml conc. Essigsäure gelöst, mit 6 ml HCl conc. versetzt und im Druckrohr 24 h auf 160 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend vorsichtig auf 15 ml Eiswasser gegossen und mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte

wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Die Ausbeute an Auxiliar betrug 131 mg (71 %). Die wässrige Phase wurde i. Vak. eingeengt und am Hochvakuum zur Trockene gebracht. Die Ausbeute an Pyrrolidinessigsäurehydrochlorid betrug 102 mg (70.8 %). Zur Bestimmung von Drehwert und Schmelzpunkt wurde aus Aceton/ Methanol/ $\text{Et}_2\text{O}$  umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.: 173-175 °C,  $[\alpha]_D^{23} = +19.1$

( $c = 1.2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) Lit.: [T. Govindachari, T. Rajagopalan, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1974, 1161-1165.] 175-176 °C,  $[\alpha]_D^{28} = +19.3$  ( $c = 1.74$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). –

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 20 °C):  $\delta = 1.66$ -1.79 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.92-2.16 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.21-2.32 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.74-2.92 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.26-3.34 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79-3.89 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ).

### Herstellungsbeispiel 5

#### (S)-Pyrrolidin-2-yllessigsäuremethylesterhydrochlorid (S-19-HCl)

1.2 ml Methanol wurden bei 0 °C tropfenweise mit 0.3 ml (4.2 mmol) Thionylchlorid versetzt. Daraufhin wurden 173 mg (1.05 mmol) (S)-Homoprolinhydrochlorid (S-18-HCl, siehe Herstellungsbeispiel 4) zugegeben. Der Ansatz wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde am Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 176 mg (93.8 %) farblose Kristalle.

Schmp.: 53 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +3.3$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) Lit.: [T. Govindachari, T. Rajagopalan, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 1161-1165.]  $[\alpha]_D^{20} = +3.4$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – MS (70 eV);  $m/z$  (%): 143 (33) [ $\text{M}^+$ ], 128 (29), 115 (53), 110 (100).

### Herstellungsbeispiel 6

#### (R)-1-Benzoyloxycarbonylpyrrolidin-2-yllessigsäuremethylester (R-21)

Die Darstellung erfolgte nach Lit. (J.-M. Casal, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 1917-1924.) ausgehend von 249 mg (1 mmol) (R)-1-Benzoyloxycarbonylprolin (R-20) über (R)-2-Diazoacetylpyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester.

Ausbeute: 113 mg (40.8%); farbloses Öl.

### Herstellungsbeispiel 7

#### (S)-N-Benzylloxycarbonylprolinmethylester (S-22)

Die Darstellung erfolgte nach Lit.: R. Nurdinov, E. Liepin'sh, I. Kalvin'sh, *Chem. Heterocycl. Compd.* 1993, 29, 1352- 1357. Ansatzgröße: 15 mmol (2.48 g); Ausbeute: 3.79 g (96%); farbloses Öl.

### Herstellungsbeispiel 8

#### (R)-N-Benzylloxycarbonylprolinmethylester (R-22)

Die Darstellung erfolgte analog der Arbeitsvorschrift für S-22. Ansatzgröße: 9.17 mmol (1.52 g); Ausbeute: 2.31 g (96%); farbloses Öl.

### Herstellungsbeispiel 9

#### (2E)-3-[(2S)-1-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester und (2Z)-3-[(2S)-1-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (S-24)

Die Darstellung erfolgte nach Lit. [R. Grote, A. Zeeck, J. Stümpfel, H. Zähler, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 29, 525-530; T. Sato, K. Tsujimoto, K. Matsubayashi, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 2308-2312. ]

Einer Lösung von 2.346 g (8.92 mmol) S-22 in 50 ml Toluol wurde über 15 min bei -60 °C 18 ml DIBAL-Lsg. (1 M in Hexan) zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei -60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 2 ml Methanol abgebrochen, auf RT erwärmt und in 1 N HCl und Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand (2.07 g) wurde in 35 ml Acetonitril gelöst und mit 454 mg (10.7 mmol, 1.2 Äquiv.) LiCl sowie mit 1.86 ml (10.7 mmol, 1.2 Äquiv.) DIPEA versetzt. Anschließend wurden 1.73 ml (10.7 mmol, 1.2 Äquiv.) Trimethylphosphonoacetat zugetropft. Das Reaktionsgemisch

wurde 16 h bei RT gerührt, daraufhin i. Vak. eingengt, in Et<sub>2</sub>O und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. SC (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) lieferte 1.88 g (72.9%) eines farblosen Öls.

#### Herstellungsbeispiel 10

**(2E)-3-[(2R)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester und  
(2Z)-3-[(2R)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (R-24)**

Die Darstellung erfolgte analog der Arbeitsvorschrift für S-24. Ansatzgröße: 7.03 mmol (1.85 g); Ausbeute: 1.48 g (72.8%); farbloses Öl.

#### Herstellungsbeispiel 11

**(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid (S-25-HCl)**

Die Darstellung erfolgte nach Lit.: D. Hoogwater, M. Peereboom, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5325-5332; J. Pastuszak, J. Gardener, J. Singh und D. Rich, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2982-2987.

Ansatzgröße: 43.5 mmol (5.02 g); Ausbeute: 6.8 g (94%); Schmp.: 72 °C (Lit.: 73 °C).

#### Herstellungsbeispiel 12

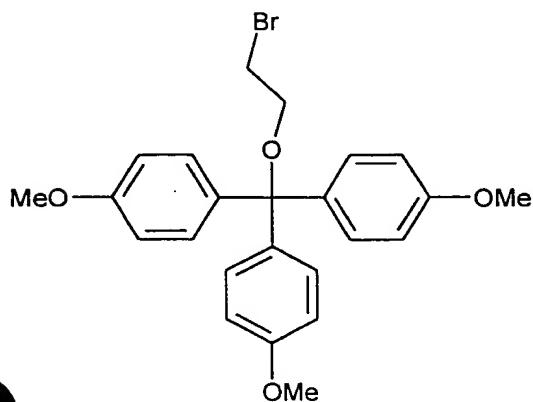
**(R)-Prolinmethylesterhydrochlorid (R-25-HCl)**

Die Darstellung erfolgte nach Lit.: D. Hoogwater, M. Peereboom, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5325-5332; J. Pastuszak, J. Gardener, J. Singh und D. Rich, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2982-2987.

Ansatzgröße: 43.5 mmol (5.02 g); Ausbeute: 7.0 g (97%); Schmp.: 71 °C (Lit. 73 °C).

## Herstellungsbeispiel 13

## 2-[(Trismethoxyphenyl)methoxy]ethylbromid (R-Br c)



R-Br c

Einer Lösung aus 1.05 g (3 mmol) Tris-(4-methoxyphenyl)methanol in 5 ml Benzol wurde 50  $\mu$ l  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 min auf 65 °C erhitzt. Nach Zugabe von 318  $\mu$ l (4.5 mmol) Bromethanol rührte das Reaktionsgemisch weiter 60 min bei RT. Danach wurde es in  $\text{Et}_2\text{O}$  und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. SC (Petrolether /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 9/1) des öligen Rückstandes ergab 464 mg (33.8%) eines farblosen Öls. Daneben konnten 564 mg (53.7%) Tris(4-methoxyphenyl)methanol zurückgewonnen werden.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta$  = 3.37-3.46 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.79 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.81-6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.32-7.37 (m, 6 H, aromat. H).

## Beispiel 1

### (a) N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester

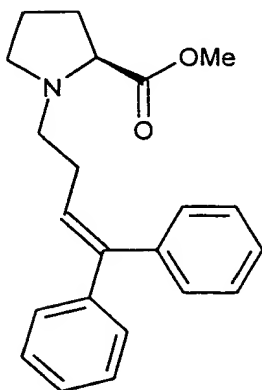
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift A

Einer Suspension aus dem Hydrochlorid des jeweils angegebenen Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylesters (1 Äquiv.), 0.1 Äquiv. Kaliumiodid und 2 Äquiv. Kaliumcarbonat in Aceton (1.5 ml/mmol) wurde 1 Äquiv. des jeweils angegebenen Bromids gelöst in Aceton (1 ml/mmol) zugetropft. Die Mischung wurde die jeweils angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der gewonnene Rückstand wurde wie angegeben weiterbehandelt.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift B

Eine Lösung des jeweils angegebenen Cbz-geschützten Aminosäurealkylesters (= 1 Äquiv.) in MeOH (0.1 M) wurde mit einer Spatelspitze Pd/C versetzt und bei Normaldruck (Luftballon) unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre 1 h bei RT gerührt. Nach Abfiltration des Katalysators wurde i. Vak. eingengt und der erhaltene Rückstand mit 1 Äquiv. Kaliumcarbonat und 0.1 Äquiv. Kaliumiodid in Aceton (1.5 ml/mmol) suspendiert. Anschließend wurde 1 Äquiv. des jeweils angegebenen Bromids gelöst in Aceton (1 ml/mmol) zugetropft. Die Mischung wurde die jeweils angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der gewonnene Rückstand wurde wie angegeben weiterbehandelt.

## (b) (S)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S-27a)



S-27a

## N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 497 mg (3 mmol) L-Prolinmethylesterhydrochlorid (S-25-HCl, siehe Herstellungsbeispiel 11), 49.8 mg (0.3 mmol) Kaliumiodid, 829 mg (6 mmol)

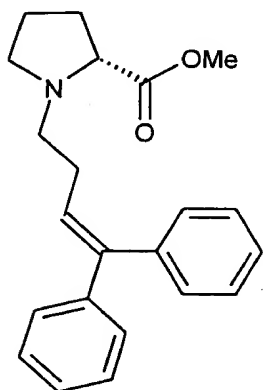
Kaliumcarbonat, 861 mg (3 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h.

Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 527 mg (52.4 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -35.7$  (c = 2.79,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta$  = 1.70-1.85 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85-1.96 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.02-2.14 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.27-2.37 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.49-2.57 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.81 (dt,  $J$  = 11.5/8.1 Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.11 (td,  $J$  = 8.1/3.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.16 (dd,  $J$  = 8.7/5.9 Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.08 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.15-7.40 (m, 10 H, arom. H).



(c) (*R*)-*N*-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**R-27a**)

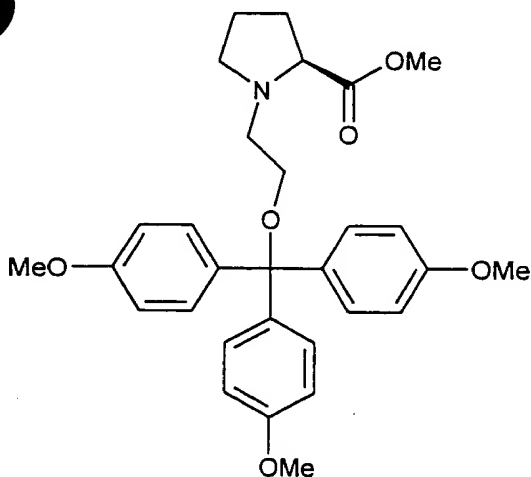


**R-27a**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 359 mg (2.17 mmol) D-Prolinmethylesterhydrochlorid (**R-25-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 12), 36 mg (0.217 mmol) Kaliumiodid, 600 mg (4.34 mmol) Kaliumcarbonat, 623 mg (2.17 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 350 mg (48.1 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-27a** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +34.9$  ( $c = 1.72$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(d) (*S*)-*N*-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**S-27c**)

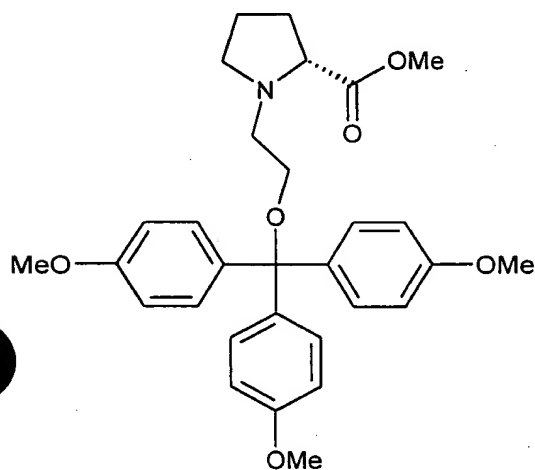


**S-27c**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 248 mg (1.5 mmol) L-Prolinmethylesterhydrochlorid (**S-25-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 11), 24.9 mg (0.15 mmol) Kaliumiodid, 415 mg (3 mmol) Kaliumcarbonat, 686 mg (1.5 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 40 h. Säulenchromatographische Reinigung (Ether / Petrolether = 7/3) ergab 285 mg (37.6 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -29.6$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.73$ -1.81 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.81-1.93 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.02-2.14 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.43 (q,  $J = 8.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.73 (dt,  $J = 12.6/6.3$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.95 (dt,  $J = 12.6/6.3$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.09-3.16 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.21 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.26 (dd,  $J = 8.9/5.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.65 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.78 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.79-6.83 (m, 6 H, aromat. H), 7.29-7.34 (m, 6 H, aromat. H).

(e) (**R**)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**R-27c**)



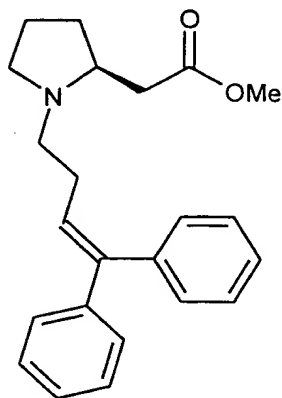
**R-27c**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 331 mg (2.0 mmol) D-Prolinmethylesterhydrochlorid (**R-25-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 12), 33.2 mg (0.2 mmol) Kaliumiodid, 553 mg (4.0 mmol) Kaliumcarbonat, 914 mg (2.0 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 40 h. Säulenchromatographische Reinigung (Ether / Petrolether = 7/3) ergab 395

mg (39.1 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten ( $^1\text{H}$  NMR, IR, MS) der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-27c** überein.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.5$  ( $c = 1.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(f) (*S*)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäuremethylester (**S-28a**)



**S-28a**

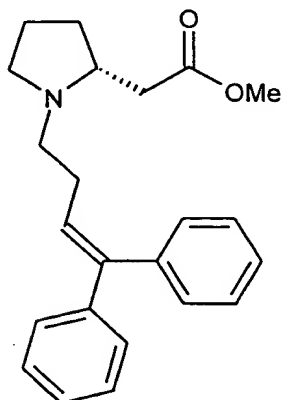
N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 176 mg (0.983 mmol) (*S*)-Pyrrolidin-2-yllessigsäuremethylesterhydrochlorid (**S-19-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 5), 16.6 mg (0.1 mmol)

Kaliumiodid, 304 mg (2.2 mmol) Kaliumcarbonat, 287 mg (1 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 218 mg (63.5 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.5$  ( $c = 3.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.49\text{--}1.59$  (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.62–1.80 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.94–2.05 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.11 (dt,  $J = 8.2/9.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.26 (dd,  $J = 14.9/9.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.28–2.35 (m, 3 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.60 (dd,  $J = 14.9/4.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.70–2.79 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 2.80–2.88 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.02 (ddd,  $J = 9.3/7.5/3.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.64 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.16–7.40 (m, 10 H, aromat. H).

(g) (*R*)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäuremethylester (**R-28a**)



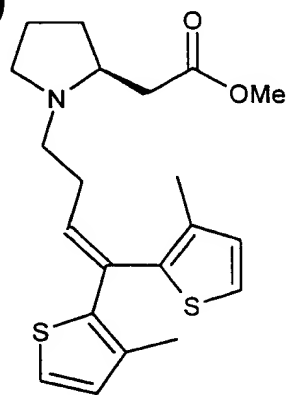
**R-28a**

N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 227 mg (0.82 mmol) (*R*)-1-Benzylloxycarbonylpyrrolidin-2-yllessigsäuremethylester (**R-21**, siehe Herstellungsbeispiel 6), 13.6 mg (0.082 mmol)

Kaliumiodid, 113 mg (0.82 mmol) Kaliumcarbonat, 235 mg (0.82 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 47 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 175 mg (61.1 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit den Daten des (*S*)-Enantiomers **S-28a** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +61.2$  ( $c = 1.49$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(h) (*S*)-[1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl]essigsäuremethylester (**S-28b**)



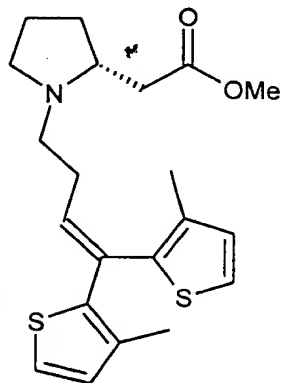
**S-28b**

N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 179 mg (1.0 mmol) (*S*)-Pyrrolidin-2-yl-essigsäuremethylesterhydrochlorid (**S-19-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 5), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 276 mg (2.0 mmol) Kaliumcarbonat, 327 mg (1.0 mmol) 4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 159 mg (40.8 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -60.2$  ( $c = 0.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.49\text{--}1.57$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.67–1.76 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.96–2.03 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.02 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.04 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.13 (td,  $J = 8.7/8.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.25 (dd,  $J = 14.8/8.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.28–2.36 (m, 3 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62 (dd,  $J = 14.8/4.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.70–2.78 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 2.81–2.89 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.04 (ddd,  $J = 10.0/7.4/3.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.66 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 6.77 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 6.84 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 7.06 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ), 7.21 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ).

(i) (*R*)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäuremethylester (**R-28b**)



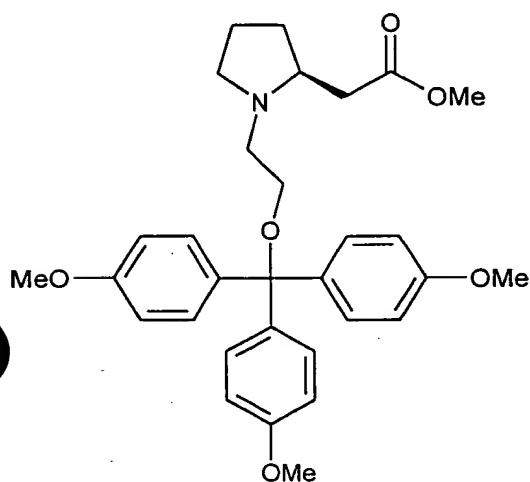
**R-28b**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 277 mg (1.0 mmol) (*R*)-1-Benzoyloxycarbonylpyrrolidin-2-yl-essigsäuremethylester (**R-21**, siehe Herstellungsbeispiel 6), 16.6 mg (1.0 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 327 mg (1 mmol) 4,4-Bis-(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 161 mg (41.3 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-28b** überein.

$[\alpha]_D^{20} = +61.3$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(j) (*S*)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäuremethylester  
(S-28c)



S-28c

N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

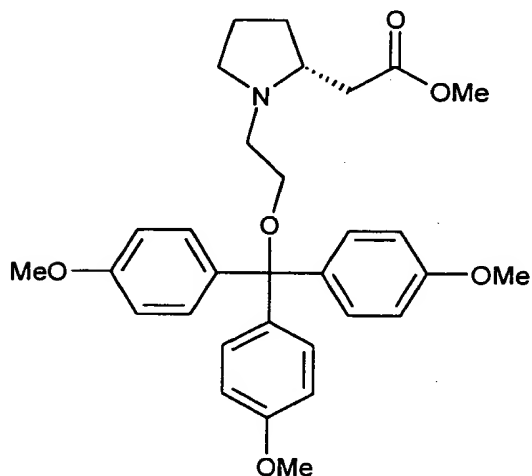
Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 215 mg (1.2 mmol) (*S*)-Pyrrolidin-2-ylacetic acid methyl esterhydrochlorid (S-19-HCl, siehe Herstellungsbeispiel 5), 19.9 mg (0.12 mmol) Kaliumiodid, 332 mg (2.4 mmol) Kaliumcarbonat, 548 mg (1 mmol) R-Br c (siehe Herstellungsbeispiel 13).

Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 20/80)

ergab 220 mg (35.2 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -27.6$  ( $c = 1.77$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.49\text{--}1.59$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.68–1.80 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.97–2.07 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.21–2.31 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.51 (dt,  $J = 12.5/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.65 (dd,  $J = 15.1/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.79–2.87 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 2.97 (dt,  $J = 12.5/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.06 (ddd,  $J = 10.4/7.1/3.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.20 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.81 (s, 9 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.81–6.87 (m, 6 H, aromat. H), 7.34–7.39 (m, 6 H, aromat. H).

(k) (*R*)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäuremethylester  
(**R-28c**)



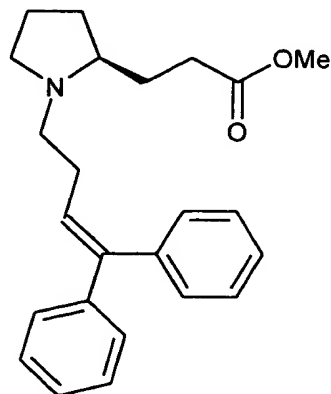
**R-28c**

N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 227 mg (0.82 mmol) (*R*)-1-Benzoyloxycarbonylpyrrolidin-2-yl-essigsäuremethylester (**R-21**, siehe Herstellungsbeispiel 6), 13.6 mg (0.082 mmol)

Kaliumiodid, 113 mg (0.82 mmol) Kaliumcarbonat, 375 mg (0.82 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 45 h. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit den Daten des (*S*)-Enantiomers **S-28c** überein. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 20/80) ergab 175 mg (41.1 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = +26.7$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(l) 3-[(*S*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl] propionsäuremethylester (**S-29a**)

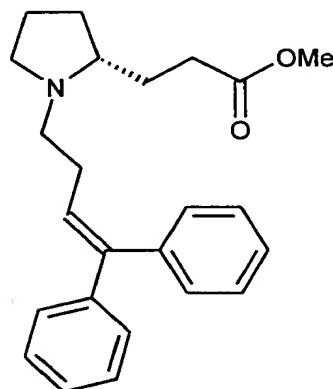


**S-29a**

# N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 269 mg (0.93 mmol) **S-24** (siehe Herstellungsbeispiel 9), 15.4 mg (0.093 mmol) Kaliumiodid, 128 mg (0.93 mmol) Kaliumcarbonat, 267 mg (0.93 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan / Ether = 7/3) ergab 142 mg (42.0 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -63.9$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  
 –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.30\text{-}1.39$  (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.47-1.70 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.75-1.83 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.83-1.93 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.99 (td,  $J = 9.0/8.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.11-2.28 (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 2.33 (ddd,  $J = 15.6/9.5/5.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.84 (ddd,  $J = 15.3/8.5/6.1$  Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.97 (ddd,  $J = 9.0/7.4/2.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.59 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.10-7.33 (m, 10 H, arom. H).

## (**m**) 3-[(*R*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl] propionsäuremethylester (**R-29a**)



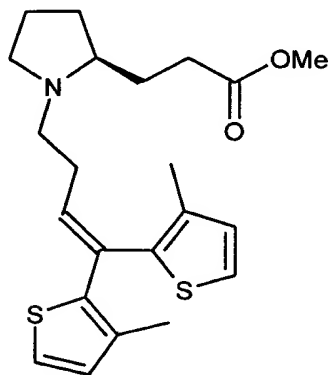
**R-29a**

# N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 231 mg (0.8 mmol) **R-24** (siehe Herstellungsbeispiel 10), 13.3 mg (0.08 mmol) Kaliumiodid, 111 mg (0.8 mmol) Kaliumcarbonat, 230 mg (0.8 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan / Ether = 3/7) ergab 131 mg (45.0 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-29a** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +63.55$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



(n) 3-{{(S)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}propionsäure-methylester (S-29b)

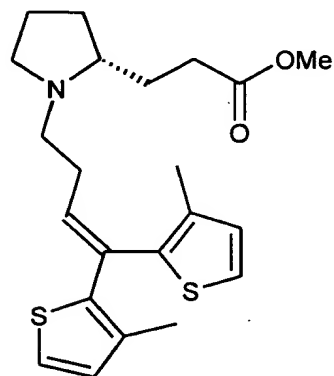


S-29b

N-Alkylierung der Pyrrolidinyalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 289 mg (1.0 mmol) S-24 (siehe Herstellungsbeispiel 9), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 327 mg (1.0 mmol) 4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 5/5) ergab 165 mg (40.9 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -6.2$  (c = 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta$  = 1.37-1.47 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.53-1.78 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.82-1.90 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.91-2.01 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (q,  $J$  = 8.9 Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.18-2.35 (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 2.40 (ddd,  $J$  = 15.6/9.5/5.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.91 (dt,  $J$  = 11.4/8.1 Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.07 (ddd,  $J$  = 9.5/7.5/3.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.09 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 6.77 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 6.85 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 7.06 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ), 7.21 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ).

(o) 3-{{(R)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}propionsäure-methylester (R-29b)

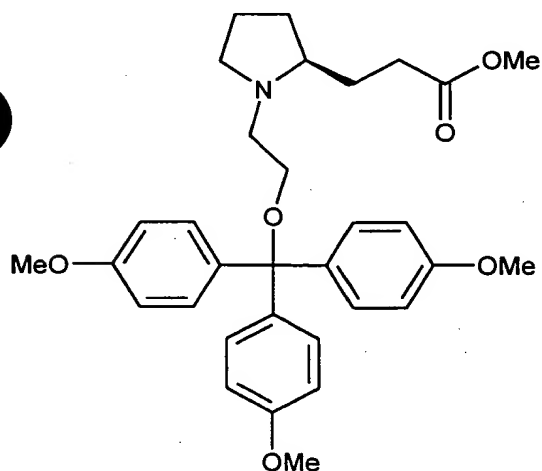


**R-29b**

N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 474 mg (1.64 mmol) **R-24** (siehe Herstellungsbeispiel 10), 27.2 mg (0.16 mmol) Kaliumiodid, 227 mg (1.64 mmol) Kaliumcarbonat, 536 mg (1.64 mmol) 4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 47 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 5/5) ergab 260 mg (39.4 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-29b** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +6.3$  ( $c = 1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(p) 3-[(*S*)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäuremethylester (**S-29c**)

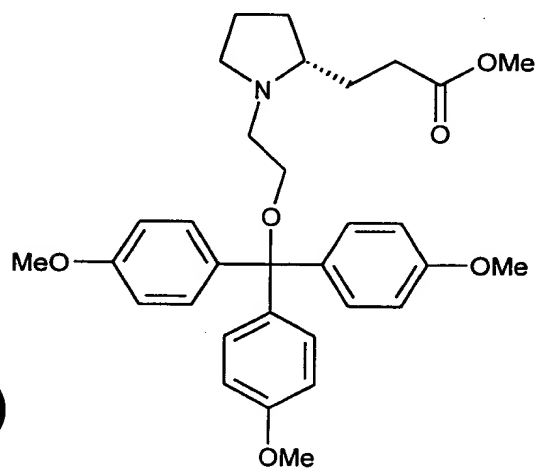


**S-29c**

N-Alkylierung der Pyrrolidinyllalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 289 mg (1.0 mmol) **S-24** (siehe Herstellungsbeispiel 9), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 457 mg (1.0 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 2/8) ergab 117 mg (21.9 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -29.5$  ( $c = 1.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.36\text{--}1.46$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.56–1.64 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.64–1.73 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.81–1.89 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.90–2.00 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.15 (q,  $J = 9.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.21–2.47 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 2.98–3.10 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12–3.25 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.80 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80–6.85 (m, 6 H, arom. H), 7.33–7.37 (m, 6 H, arom. H).

(q) 3-[(*R*)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäuremethylester (**R-29c**)



**R-29c**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

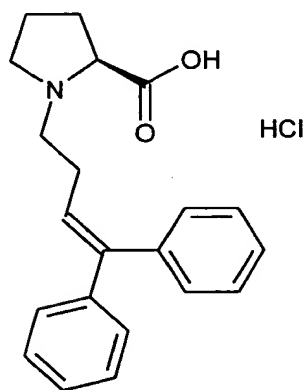
Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 289 mg (1.0 mmol) **R-24** (siehe Herstellungsbeispiel 10), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 457 mg (1.0 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 2/8) ergab 239 mg (44.8%) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-29c** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +29.5$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## Beispiel 2

### (a) Verseifung der Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Methylester (= 1 Äquiv.) wurden jeweils in Ethanol gelöst (ca. 2 ml / mmol). Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 12 N NaOH (2 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde das Kühlbad entfernt und der Ansatz bei RT die jeweils angegebene Zeit gerührt. Der Ansatz wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und, soweit nicht anders angegeben, tropfenweise mit 0.25 N HCl auf pH  $\approx$  6 angesäuert. Das Reaktionsgemisch wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser aufgenommen und fünfmal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. eingengt und der erhaltene Rückstand wie angegeben weiterbehandelt.

### (b) (S)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäurehydrochlorid (S-30a)

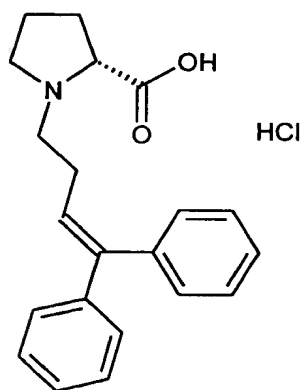


**S-30a**

Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 265 mg (0.79 mmol) **S-27a** (siehe Beispiel 1(b)), 132  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Die Aufarbeitung erfolgte abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift durch tropfenweises ansäuern unter Kühlen mit 4 M HCl auf pH  $\approx$  1 und fünfmalige Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. eingengt und das erhaltene Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 231 mg (81.9%); farblose Kristalle, Schmp.: 220 °C. –  $[\alpha]_D^{20} = -21.0$  (c = 1.00, CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 20 °C):  $\delta$  = 1.88-2.00 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08-2.21 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.43-2.53 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.54-2.62 (m, 2 H,

=CHCH<sub>2</sub>), 3.05-3.14 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.20-3.30 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.45 (td,  $J = 12.4/8.0$  Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.62 (ddd,  $J = 12.4/7.5/4.0$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.08 (dd,  $J = 9.6/6.8$  Hz, 1 H, NCHC), 6.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, =CH), 7.19-7.49 (m, 10 H, aromat. H).

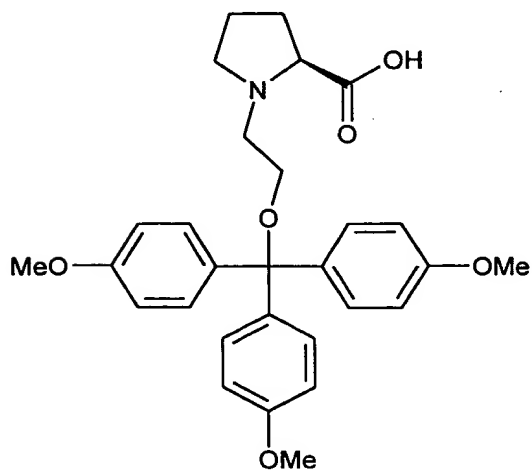
(c) (*R*)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäurehydrochlorid (**R-30a**)



**R-30a**

Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 210 mg (0.63 mmol) **R-27a** (siehe Beispiel 1(c)), 105  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Die Aufarbeitung erfolgte abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift durch tropfenweises ansäuern unter Kühlen mit 4 M HCl auf  $\text{pH} \approx 1$  und fünfmalige Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. eingengt und das erhaltene Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 184 mg (82.1%); farblose Kristalle, Schmp.: 218 °C. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-30a** überein. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.9$  ( $c = 0.71$ , CH<sub>3</sub>OH).

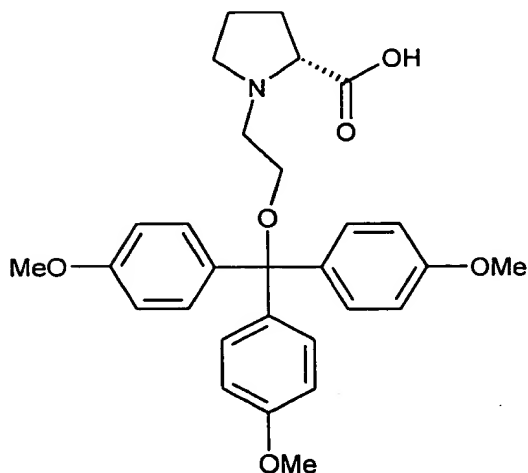
## (d) (S)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäure (S-30c)



S-30c

Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 289 mg (0.63 mmol) S-27c (siehe Beispiel 1(d)), 95  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 4 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 225 mg (80.1%) farblose Kristalle, Schmp.: 69-75 °C (Zersetzung). –  $[\alpha]_D^{20} = -8.2$  ( $c = 4.92$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.85$ -1.95 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.22 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.77 (dt,  $J = 9.8/8.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.93-3.01 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.27-3.36 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.39-3.47 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.54 (dt,  $J = 9.8/5.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.68-3.76 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.80 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80-6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.28-7.33 (m, 6 H, aromat. H).

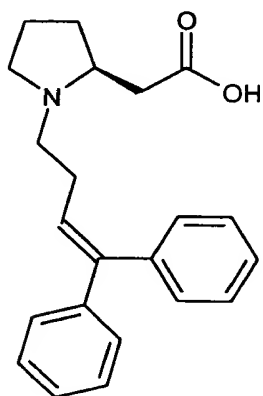
## (e) (R)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäure (R-30c)



R-30c

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 243 mg (0.48 mmol) **R-27c** (siehe Beispiel 1(e)), 80  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 4 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 186 mg (78.8%); farblose Kristalle, Schmp.: 69-75 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-30c** überein.  $[\alpha]_D^{20} = + 8.1$  ( $c = 2.73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

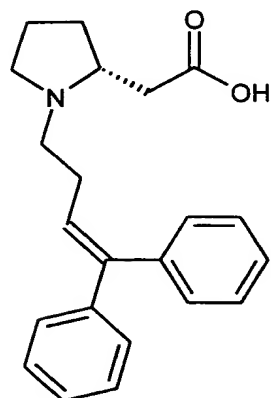
(f) (*S*)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäure (**S-31a**)



**S-31a**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 139 mg (0.398 mmol) **S-28a** (siehe Beispiel 1(f)), 66  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / Ethanol = 8/2) lieferte 110 mg (82.5%) farblose Kristalle, Schmp.: 130-137 °C (Zersetzung). –  $[\alpha]_D^{20} = - 85.4$  ( $c = 1.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.67$ -1.94 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.05-2.15 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.35 (td,  $J = 10.5/8.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.42-2.54 (m, 4 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.65 (dd,  $J = 17.1/5.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.95-3.04 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.06-3.16 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.19 (ddd,  $J = 10.5/7.1/3.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.14-7.44 (m, 10 H, arom. H).

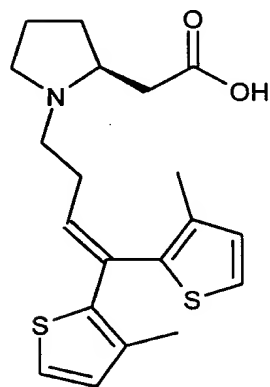
(g) (*R*)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäure (**R-31a**)



**R-31a**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 136 mg (0.389 mmol) **R-28a** (siehe Beispiel 1(g)), 65  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 105 mg (80.4%) farblose Kristalle, Schmp.: 129-135 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-31a** überein. –  $[\alpha]_D^{20} = + 86.5$  ( $c = 0.47$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(h) (*S*)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäure (**S-31b**)



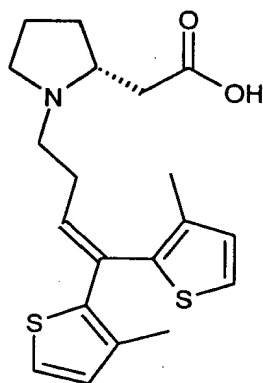
**S-31b**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 85 mg (0.218 mmol) **S-28b** (siehe Beispiel 1(h)), 36  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 57 mg (69.6%) farbloses Öl. –



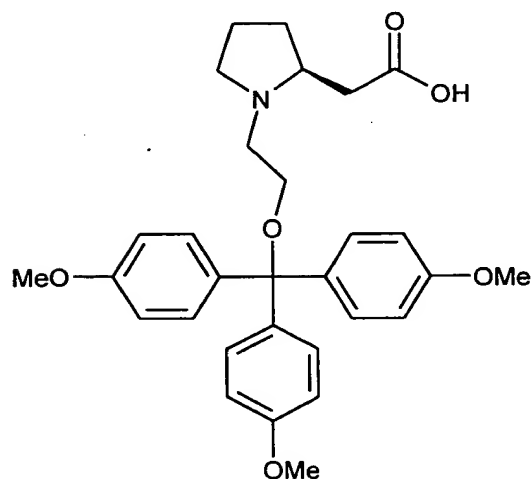
$[\alpha]_D^{20} = -64.9$  ( $c = 0.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.66\text{--}1.79$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.79\text{--}1.95$  (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.98$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.03$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.04\text{--}2.17$  (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ),  $2.38\text{--}2.55$  (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2$ ),  $2.63$  (dd,  $J = 16.9/5.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ),  $2.93\text{--}3.01$  (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ),  $3.03\text{--}3.12$  (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.29$  (ddd,  $J = 11.0/7.5/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ),  $6.01$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ),  $6.76$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ),  $6.87$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ),  $7.06$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ),  $7.24$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ).

(i) (*R*)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäure (**R-31b**)



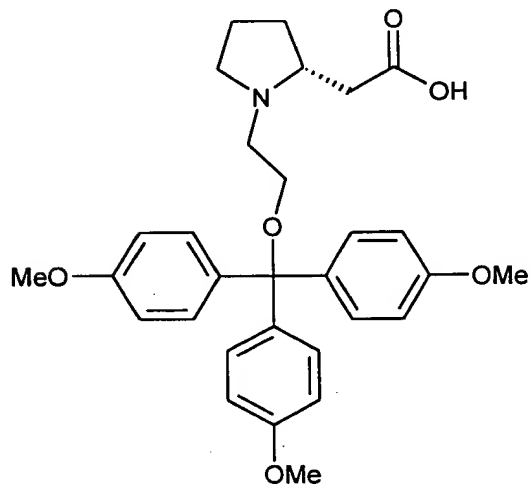
**R-31b**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 105 mg (0.27 mmol) **R-28b** (siehe Beispiel 1(i)), 45  $\mu\text{l}$  12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 69 mg (68.1%) farbloses Öl. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-31b** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +65.2$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(j) (*S*)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäure (S-31c)

S-31c

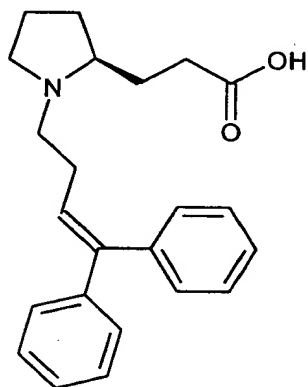
Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 220 mg (0.423 mmol) S-28c (siehe Beispiel 1(j)), 70  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 176 mg (82.2%); farblose Kristalle, Schmp.: 68-73 °C (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = -32.0$  ( $c = 0.66$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.69$ -1.97 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.04-2.15 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.44-2.59 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.68 (dd,  $J = 17.2/4.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.98-3.07 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.07-3.17 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.26-3.44 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84-6.86 (m, 6 H, arom. H), 7.28-7.34 (m, 6 H, arom. H).

(k) (*R*)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäure (R-31c)

R-31c

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 135 mg (0.26 mmol) **R-28c** (siehe Beispiel 1(k)), 43  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 109 mg (83.0%); farblose Kristalle, Schmp.: 68-73 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-31c** überein.  $[\alpha]_D^{20} = + 32.7$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(l) 3-[(*S*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**S-32a**)

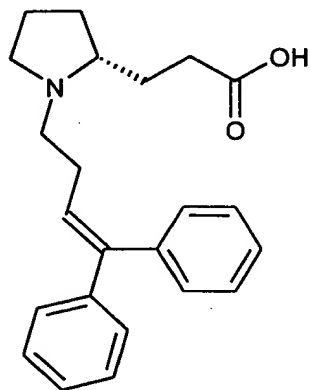


**S-32a**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 122 mg (0.336 mmol) **S-29a** (siehe Beispiel 1(l)), 56  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 88 mg (75.0%) farbloses Öl. –

$[\alpha]_D^{20} = - 20.4$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.61$ -1.72 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.72-1.90 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.90-2.02 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.32-2.59 (m, 6 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.85-2.94 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.05 (td,  $J=11.0/5.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.18-3.25 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.12-7.40 (m, 10 H, aromat. H).

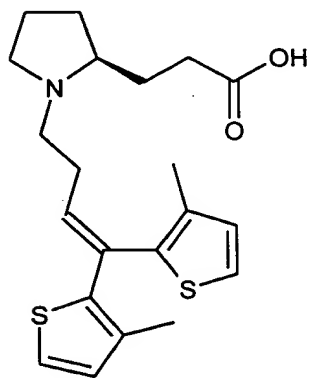
(m) 3-[(*R*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**R-32a**)



**R-32a**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 107 mg (0.336 mmol) **R-29a** (siehe Beispiel 1(m)), 49  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 76 mg (73.9%) farbloses Öl. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-32a** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +19.5$  ( $c = 0.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(n) 3-[(*S*)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)-3-butenyl]pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**S-32b**)



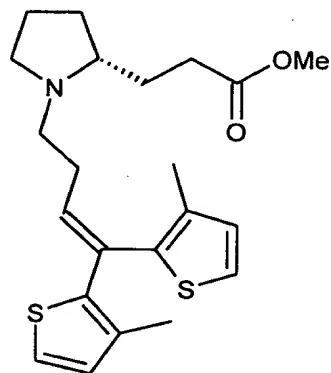
**S-32b**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 100 mg (0.248 mmol) **S-29b** (siehe Beispiel 1(n)), 41  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 68 mg (70.5%) farbloses Öl. –

$[\alpha]_D^{20} = -17.0$  ( $c = 0.73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.70\text{--}1.85$  (m, 2 H,

NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85-2.10 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.40-2.75 (m, 5 H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COO), 2.69 (td,  $J=11.3/5.0$  Hz, 1 H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.03-3.15 (m, 2 H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCHC), 3.28-3.38 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 5.96 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H, =CH), 6.74 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H, SC=CH), 6.85 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H, SC=CH), 7.05 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H, SCH=), 7.22 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H, SCH=).

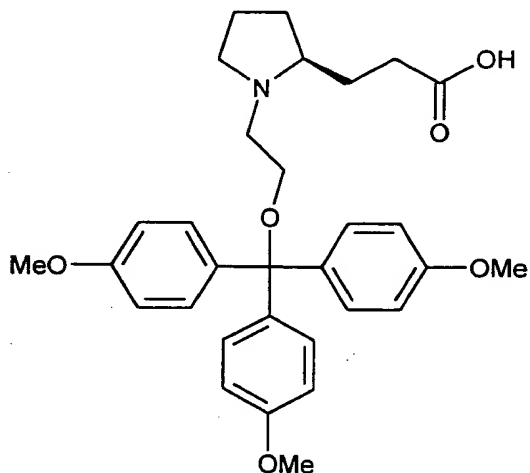
(o) 3-[(*R*)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)-3-butenyl]pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**R-32b**)



**R-32b**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 170 mg (0.421 mmol) **R-29b** (siehe Beispiel 1(o)), 70 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 112 mg (68.3%) farbloses Öl. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-32b** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +17.3$  ( $c = 0.91$ , CHCl<sub>3</sub>).

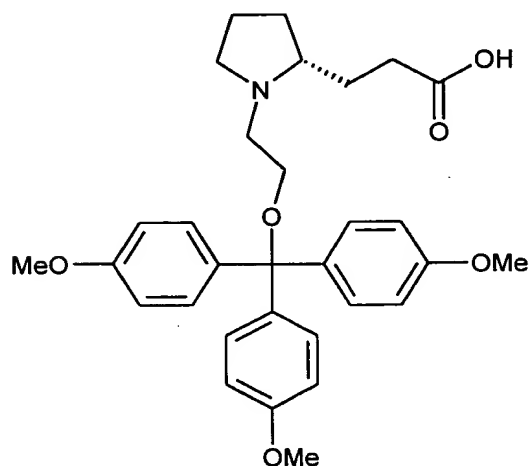
(p) 3-[(*S*)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**S-32c**)



**S-32c**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 93 mg (0.174 mmol) **S-29c** (siehe Beispiel 1(p)), 29  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 73 mg (80.6%); farblose Kristalle, Schmp.: 65-73 °C (Zersetzung). –  $[\alpha]_D^{20} = -4.4$  ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.73\text{--}2.07$  (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.36–2.46 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.50–2.60 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.72–3.81 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.03–3.12 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.18–3.28 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.40–3.50 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.49–3.61 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.70 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.78–6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.23–7.35 (m, 6 H, aromat. H).

(q) 3-[(*R*)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**R-32c**)

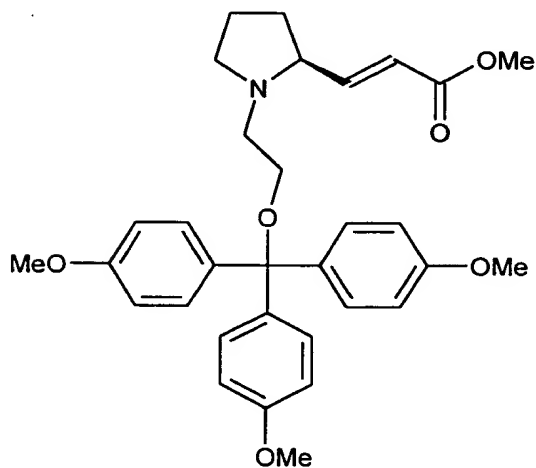


**R-32c**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 143 mg (0.268 mmol) **R-29c** (siehe Beispiel 1(q)), 45  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 115 mg (82.6%) farblose Kristalle, Schmp.: 64-72 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-32c** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +4.1$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## Beispiel 3

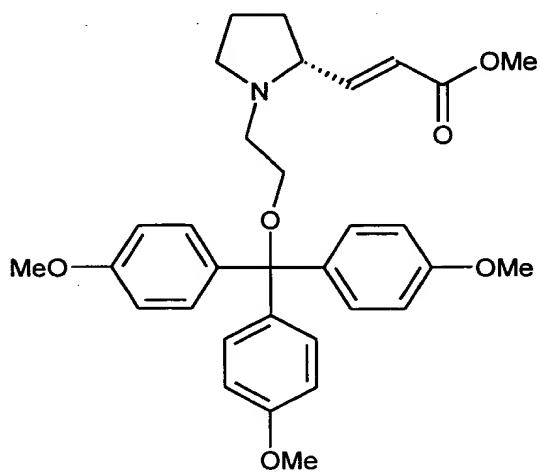
(a) (*E*)-3-[(2*S*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (S-34)



S-34

Einer Lösung von 295 mg (0.584 mmol) S-27c (siehe Beispiel 1(d)) in 4 ml Toluol wurde bei -60 °C über einen Zeitraum von 10 min 1.4 ml (2.4 Äquiv.) DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 0.5 ml Methanol abgebrochen, auf RT erwärmt und in Wasser und Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand (275 mg) wurde in 2.5 ml Acetonitril gelöst und mit 30 mg (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) LiCl sowie mit 123 µl (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) DIPEA versetzt. Anschließend wurden 113 µl (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) Trimethylphosphonoacetat zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt, daraufhin i. Vak. eingengt, in Et<sub>2</sub>O und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Zweimalige SC (*n*-Hexan / Ether = 1/1) lieferte 180 mg (58.0%) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -32.9$  ( $c = 0.99$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta = 1.53$ -1.66 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 1.69-1.87 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90-2.02 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.25 (q,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.41 (dt,  $J = 12.9/5.8$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.86-3.02 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCHC), 3.07-3.24 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 9 H, OCH<sub>3</sub>), 5.98 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, =CHCOO), 6.78-6.87 (m, 7 H, CH=, aromat. H), 7.31-7.37 (m, 6 H, aromat. H).

(b) (*E*)-3-[(2*R*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (R-34)



R-34

Die Darstellung der Verbindung erfolgte analog der Arbeitsanleitung für S-34.

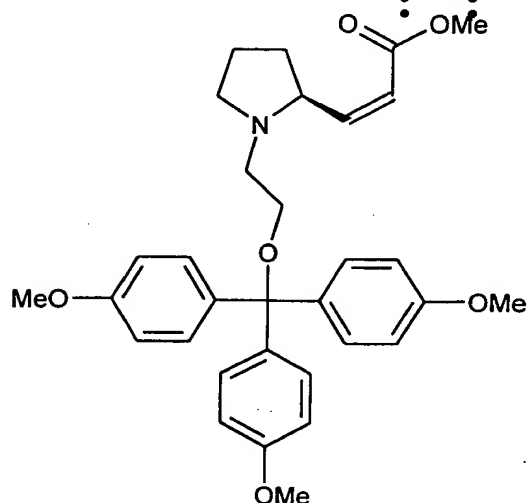
Ansatzgröße: 308 mg (0.594 mmol) R-27c (siehe Beispiel 1(e)); 1.43 ml DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan); 30 mg (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) LiCl; 125  $\mu$ l (0.71 mmol, 1.2 Äquiv.) DIPEA; 115  $\mu$ l (0.71 mmol, 1.2 Äquiv.) Trimethylphosphonoacetat. Ausbeute: 181 mg (59.5%); farbloses Öl.

Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers S-34 überein.  $[\alpha]_D^{20} = +33.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### Beispiel 4

(a) (*Z*)-3-[(2*S*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (S-35)



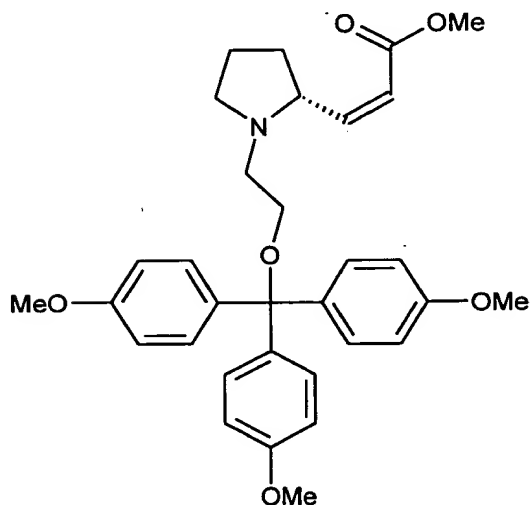


S-35

Einer Lösung von 437 mg (0.865 mmol) S-27c (siehe Beispiel 1(d)) in 6 ml Toluol wurde bei -60 °C über einen Zeitraum von 10 min 2.1 ml (2.4 Äquiv.) DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 0.5 ml Methanol abgebrochen, auf RT erwärmt und in Wasser und Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand (410 mg) wurde in 5 ml THF gelöst und einer bei -78 °C bereiteten Lösung von 1.143 g (5 Äquiv.) Kronenether (18-Krone-6), 183 µl (1 Äquiv.) Bis(3,3,3-trifluorethoxy)phosphonsäuremethylester und 1.15 ml (1 Äquiv.) KN(TMS)<sub>2</sub> (15%ige Lsg. in Toluol) in 5 ml THF bei -78 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt, die Reaktion durch Zugabe 1 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. abgebrochen, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Mehrmalige SC (*n*-Hexan / Ether = 1/1) lieferte 197 mg (43.0%) S-35 als farbloses Öl. Daneben konnten 66 mg (14.3%) S-34 als farbloses Öl isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +9.6$  ( $c = 0.54$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta = 1.42$ -1.55 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 1.73-1.88 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.05-2.16 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.25 (q,  $J = 8.9$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.49 (dt,  $J = 12.6/6.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.87 (dt,  $J = 12.6/6.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.10-3.24 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 9 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (q,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, NCHC), 5.80 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H, =CHCOO), 6.18 (dd,  $J = 11.6/8.0$  Hz, 1 H, CH=), 6.76-6.85 (m, 6 H, aromat. H), 7.29-7.38 (m, 6 H, aromat. H).

(b) (Z)-3-[(2R)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (R-35)



R-35

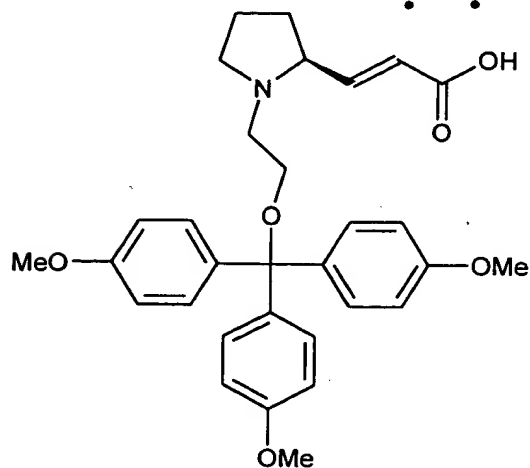
Die Darstellung der Verbindung erfolgte analog der Arbeitsanleitung für S-35.

Ansatzgröße: 259 mg (0.513 mmol) R-27c (siehe Beispiel 1(e)); 1.23 ml DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan); 678 mg (5 Äquiv.) Kronenether (18-Krone-6), 108 µl (1 Äquiv.) Bis(3,3,3-trifluoroethoxy)phosphonsäuremethylester und 682 µl (1 Äquiv.) KN(TMS)<sub>2</sub> (15%ige Lsg. in Toluol).

Ausbeute: 116 mg (42.2%) R-35 als farbloses Öl, sowie 39 mg (14.3%) R-34. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen der (S)-Enantiomere überein.  $[\alpha]_D^{20} = -9.1$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

#### Beispiel 5

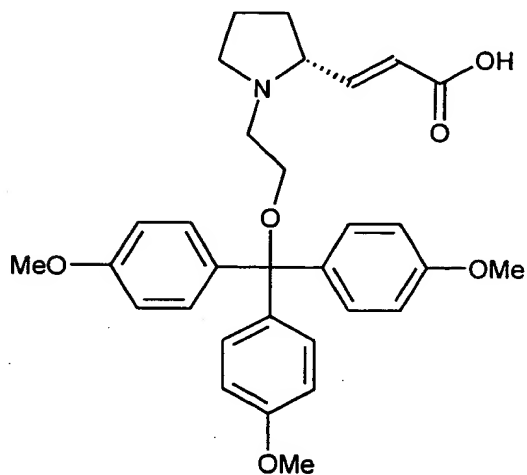
(a) (E)-3-[(2S)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (S-36)



S-36

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 157 mg (0.296 mmol) S-34 (siehe Beispiel 3(a)), 49  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 120 mg (78.5%) farblose Kristalle, Schmp.: 78-86 °C (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = -15.6$  ( $c = 0.82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.67$ -1.80 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85-1.98 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.49-2.59 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.04-3.18 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.23-3.37 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.60-3.68 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.70 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.85 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H,  $=\text{CHCOO}$ ), 6.67 (dd,  $J = 15.2/8.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CHCOO}$ ), 6.71-6.76 (m, 6 H, aromat. H), 7.21-7.25 (m, 6 H, aromat. H).

(b) (*E*)-3-[(2*R*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (R-36)

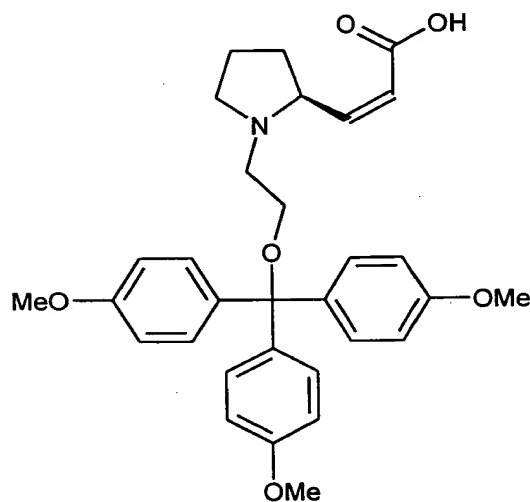


R-36

Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 202 mg (0.38 mmol) **R-34** (siehe Beispiel 3(a)), 63  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 156 mg (79.3%); farblose Kristalle, Schmp.: 78-86 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-36** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +16.2$  ( $c = 3.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Beispiel 6

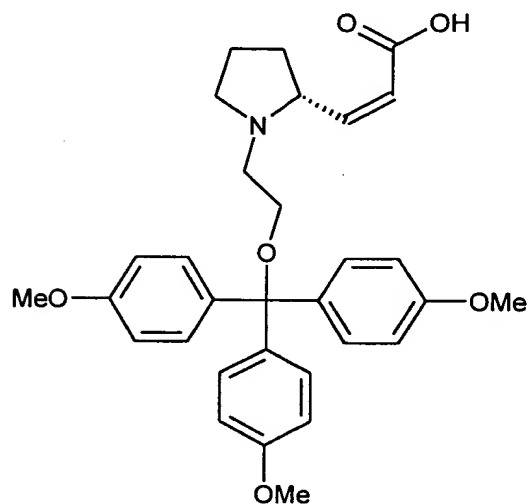
(a) (*Z*)-3-[(2*S*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (**S-37**)



**S-37**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 85 mg (0.16 mmol) **S-35** (siehe Beispiel 4(a)), 27  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 23 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 61 mg (73.7%); farblose Kristalle, Schmp.: 100-105 °C (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = -12.7$  ( $c = 1.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.82$ -1.95 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.98-2.10 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.18-2.27 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.59-2.71 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.06 (dt,  $J = 13.2/5.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.39-3.50 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{NCHC}$ ), 3.79 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.99-6.09 (m, 2 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.78-6.85 (m, 6 H, aromat. H), 7.24-7.32 (m, 6 H, aromat. H).

(b) (*Z*)-3-[(2*R*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (R-37)

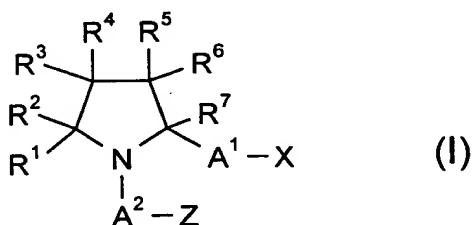


**R-37**

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 91 mg (0.17 mmol) **R-35** (siehe Beispiel 4(b)), 29 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 23 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 65 mg (73.4%); farblose Kristalle, Schmp.: 100-105 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-37** überein –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.4$  ( $c = 1.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## Patentansprüche

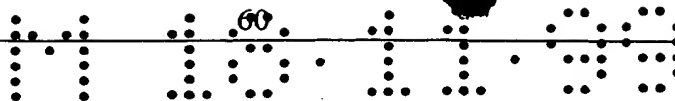
### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

$R^1$  bis  $R^7$  unabhängig ausgewählt sind aus H, gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl und  $C_{2-6}$ -Alkynyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Heteroaryl; OH, Halogen, CN,  $OR^{12}$ ,  $SR^{12}$ ,  $COR^{12}$ ,  $COOR^{12}$ ,  $SOR^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ , wobei  $R^{13}$  und  $R^{14}$  unabhängig aus H und  $C_{1-3}$ -Alkyl ausgewählt sind und  $R^{12}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht; jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung eines 3- bis 6-gliedrigen Ringsystems, das auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, kombiniert sein können;  $R^1$  und  $R^2$  und/oder  $R^3$  und  $R^4$  und/oder  $R^5$  und  $R^6$  durch eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe oder =O ersetzt sein können; und jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$ , die sich an benachbarten C-Atomen befinden, durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können;

$A^1$  für  $(-CR^8R^9)_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $C_{3-6}$ -Cycloalkylen oder eine Kombination dieser Gruppierungen darstellt, wobei  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halogen, OH,  $OR^{12}$  und  $NR^{13}R^{14}$  ausgewählt sind und für  $n \geq 2$   $R^8$  und  $R^9$  in jeder Gruppierung verschieden sein können und jeweils zwei Gruppen aus  $R^8$  und  $R^9$  an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können und sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen eine Gruppierung -O- oder -CO- befinden kann; und wobei eines von  $R^8$  und  $R^9$  mit einem von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und  $n = 0, 1, 2, 3$  oder 4 ist;



X für COOM oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen in COOM umgewandelt werden kann, steht, wobei M H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation darstellt;

A<sup>2</sup> für  $(-CR^{10}R^{11}-)_m$  steht, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig ausgewählt sind aus H, C<sub>1-2</sub>-Alkyl und Halogen; wobei für  $m \geq 2$  die Gruppen R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> in jeder Gruppierung verschieden sein können, sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen eine Gruppierung -O- oder -S- befinden kann und jeweils zwei Gruppen aus R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können; und wobei eines von R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> mit einem von R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und m 1,2,3, oder 4 ist;

Z ausgewählt ist aus Y<sub>3</sub>CO, Y<sub>2</sub>C=CR<sup>15</sup> und Y<sub>2</sub>C=N-O, wobei R<sup>15</sup> für H, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Halogen steht und die Gruppen Y unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes C<sub>6-12</sub>-Aryl oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>2-5</sub>-Heteroaryl mit bis zu drei aus N, O und S ausgewählten Heteroatomen darstellen, und die Gruppen Y durch eine kovalente Bindung oder durch Gruppierungen, ausgewählt aus -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CH=CH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- zwischen Atomen, die unterschiedlichen Gruppen Y angehören, verbunden sein können;

sowie die einzelnen Stereoisomere dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen R<sup>7</sup> Wasserstoff ist und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt sind aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen, OH, CN, gegebenenfalls substituiertem Phenyl und gegebenenfalls substituiertem Heteroaryl mit 5 bis 10 Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen, und insbesondere aus Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Phenyl.

3. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 und 2, in denen R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> alle Wasserstoff bedeuten.

4. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, in denen A<sup>1</sup> für (-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub> steht, wobei R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig aus H und C<sub>1-3</sub>-Alkyl ausgewählt sind und insbesondere Wasserstoff bedeuten und n den Wert 0, 1 oder 2, insbesondere 1 oder 2, hat.

5. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, in denen X für COOM steht, wobei M = H, Na, K, NH<sub>4</sub>, Ca<sub>0.5</sub> oder Mg<sub>0.5</sub> und bevorzugt H oder Na bedeutet.

6. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig aus H und C<sub>1-2</sub>-Alkyl ausgewählt sind und vorzugsweise beide H bedeuten und m 2 oder 3, insbesondere 2, ist.

7. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, in denen Z für Y<sub>2</sub>CO steht und die Gruppen Y, die vorzugsweise identisch sind, gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiertes Phenyl darstellen, wobei die Substituenten aus C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen, OH, NO<sub>2</sub>, CN und NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ausgewählt sind und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, in denen die Phenylreste mono- oder disubstituiert sind und die Substituenten bevorzugt aus C<sub>1-2</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, und C<sub>1-2</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, ausgewählt sind.

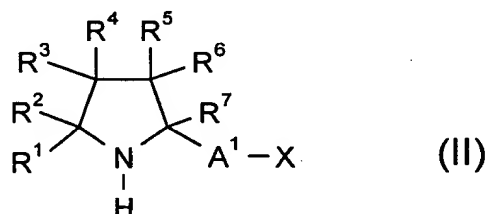
9. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, in denen Z für Y<sub>2</sub>C=CR<sup>15</sup> oder Y<sub>2</sub>C=N-O steht, wobei die Gruppen Y vorzugsweise identisch sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen stehen und R<sup>15</sup> H oder CH<sub>3</sub>, vorzugsweise H, bedeutet.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, in denen die Reste Y 0, 1 oder 2 Substituenten tragen, wobei die Substituenten aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Halogen, OH, NO<sub>2</sub>, CN und NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, wie in Anspruch 1 definiert, ausgewählt sind.

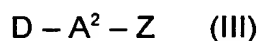


11. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 – 10, in denen die Substituenten Y identisch sind und aus Phenyl, 4-Methoxyphenyl und 3-Methyl-2-thienyl ausgewählt sind.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), nach Anspruch 1, in welchem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup> und X wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) umsetzt:



worin A<sup>2</sup> und Z wie in Anspruch 1 definiert sind und D eine Gruppe darstellt, die mit der N-H-Gruppierung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) unter Bildung von HD reagieren kann, insbesondere Halogen.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 definiert.

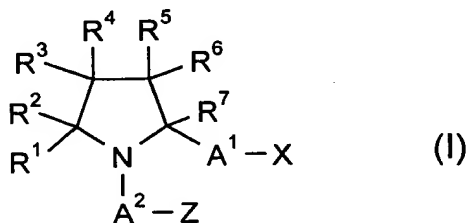
14. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 zur Anwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

15. Verwendung der Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten, die durch eine Verstärkung der GABAergen Neurotransmission gelindert oder geheilt werden können.

## Zusammenfassung

### GABA-uptake-Inhibitoren mit Pyrrolidinstruktur

Beschrieben werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, X und Z wie in Anspruch 1 definiert sind. Diese Verbindungen eignen sich als GABA-uptake-Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten wie beispielsweise Epilepsie.